

Georges Claude GRAS

L'ÉTAIN

Etude expérimentale
du pouvoir anthelminthique
de quelques
composés minéraux et organiques

Etude clinique des composés minéraux

Doctorat d'Université
"Mention Pharmacie"

1956

IMPRIMERIE PAUL DÉHAN
3 et 5, rue de la Vieille-Intendance, 3 et 5
MONTPELLIER

Janvier 1958

L'ÉTAİN
Etude expérimentale
du pouvoir anthelminthique
de quelques
composés minéraux et organiques
Etude clinique des composés minéraux

THÈSE

présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de Pharmacie
de Montpellier le 7 juillet 1956

par

Georges Claude GRAS

Assistant de Pharmacie chimique à la Faculté de Pharmacie
Chef de Laboratoire de Parasitologie à la Faculté de Médecine
Lauréat de la Faculté



Doctorat d'Université
"Mention Pharmacie"

Jury : MM. CASTEL, professeur, *président*;
Assesseurs { HARANT, professeur à la Faculté de Médecine;
JAULMES, professeur;
BESSIÈRE, professeur.

FACULTÉ DE PHARMACIE DE MONTPELLIER

PERSONNEL ENSEIGNANT

MM.	Chaires :
CANALS E., Professeur-Doyen.....	Physique.
JAULMES P., Professeur.....	Chimie analytique et Toxicologie.
DOLIQUE R., Professeur.....	Chimie minérale et Pharm. ind.
GIROUX J., Professeur.....	Pharm. Galén. et Pharmacodyn.
GRANGER R., Professeur.....	Chimie organique.
CASTEL P., Professeur-Assesseur.....	Pharmacie chimique.
MONNIER P., Professeur.....	Chimie biologique.
SUSPLUGAS J., Professeur.....	Botanique et Matière médicale.
BESSIÈRE C., Professeur.....	Zoologie et Microbiologie.
MARIGNAN R., Prof. sans chaire.....	
M ^{me} HOLLANDE G., Prof. sans chaire	

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES ET CONFÉRENCES

MM.	Chaires :
CANALS E., Professeur-Doyen.....	Hydrologie.
JAULMES P., Professeur.....	Toxicologie.
DOLIQUE R., Professeur.....	Pharmacie industrielle.
GIROUX J., Professeur.....	Pharmacodynamie.
GRANGER R., Professeur.....	Chimie, Physique organique.
MONNIER P., Professeur.....	Physiologie.
MARIGNAN R., Prof. sans chaire.....	Hygiène et Chimie-Phys. gén.
SUSPLUGAS J., Professeur.....	Botanique.
BESSIÈRE C., Professeur.....	Zoologie.
ASTRUC L., Chargé de cours.....	Législation et Déontologie.
DIACONO H., Chargé de cours.....	Sérologie.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. MOUSSERON, FAUCON, HOLLANDE, Professeurs

MAITRE DE CONFÉRENCES HONORAIRE

M. FARRÉ

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A LA MÉMOIRE DE MA GRAND'MÈRE

A MA MÈRE

A MES FRÈRES

A TOUS LES MIENS

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE,

MONSIEUR LE DOCTEUR P. CASTEL,

Professeur de Pharmacie Chimique
Pharmacien en Chef du Centre Hospitalier
Régional de Montpellier
Chevalier de la Légion d'Honneur

A MONSIEUR LE PROFESSEUR P. JAULMES,

Professeur de Chimie Analytique et de Toxicologie
Membre de l'Académie de Pharmacie
Chevalier de la Légion d'Honneur

A MONSIEUR LE PROFESSEUR H. HARANT,

Professeur de Parasitologie,
d'Histoire Naturelle et de Pathologie Exotique
à la Faculté de Médecine
Pharmacien
Directeur du Jardin des Plantes
Chevalier de la Légion d'Honneur

A MONSIEUR LE PROFESSEUR C. BESSIÈRE,

Professeur de Zoologie et de Microbiologie

A MONSIEUR LE DOYEN E. CANALS

A TOUS MES MAITRES

A TOUS MES AMIS

AVANT-PROPOS

Au mois d'octobre 1953, M. le Professeur CASTEL, connaissant mes goûts pour la chimie et ma passion pour la parasitologie, me proposait comme sujet de thèse une étude des propriétés anthelminthiques des métaux du groupe IV, de la classification périodique de MENDELEEFF.

En effet, c'est dans ce groupe que se trouve l'étain, dont les propriétés anthelminthiques sont connues depuis très longtemps. On sait qu'il n'est pas rare que des métaux ou des métalloïdes d'un même groupe présentent des propriétés pharmacologiques voisines ; ce fait est particulièrement remarquable en ce qui concerne les propriétés antiparasitaires et biocides des éléments du groupe V de la classification périodique où l'on trouve trois métalloïdes (phosphore, arsenic, antimoine) et un métal (le bismuth) possédant ces propriétés à des degrés divers, suivant le sel considéré ou la combinaison organo-minérale dans laquelle ils se trouvent engagés.

De même, dans le groupe VII les halogènes possèdent tous des propriétés antiseptiques très marquées qui sont, d'ailleurs, en rapport direct avec une de leurs propriétés chimiques communes, leur caractère oxydant en présence d'eau.

Le pharmacologue doit alors choisir, dans un groupe de métaux ou de métalloïdes possédant une même propriété déterminée, le métal ou le métalloïde ayant cette propriété développée au maximum.

Dans ce choix, va intervenir un facteur extrêmement important : le facteur toxicité. C'est finalement la relation entre l'activité et la toxicité de l'élément considéré qui décidera de son emploi en thérapeutique. Cette relation est nommée « index chimiothérapique ». Si C est la dose efficace, T la dose minima mortelle, l'index chimiothérapique est exprimé par le rapport C/T . A activité égale, on choisira toujours le dérivé le moins toxique. C'est ainsi, par exemple, que certains métaux ou métalloïdes peuvent posséder une activité thérapeutique remarquable, mais, souvent, leur toxicité en limite l'emploi en médecine humaine.

Il appartiendra alors au chimiste de modifier la molécule en faisant entrer le métal ou le métalloïde dans une combinaison organo-minérale convenable qui permettra une amélioration de l'index chimiothérapique.

Ce cas est particulièrement remarquable en ce qui concerne l'arsenic. La découverte des composés organo-minéraux de l'arsenic changea complètement l'orientation de la thérapeutique par ce métalloïde dont l'emploi, jusqu'alors très limité, se trouva généralisé du fait de l'amélioration considérable de l'index chimiothérapique de ces composés.

En ce qui concerne le pouvoir anthelminthique, une même remarque peut être faite à propos de l'antimoine et de l'étain, composés voisins dans la classification périodique de MENDELEEFF.

On sait, en effet, que l'antimoine est le médicament classique des bilharzioses. Récemment, on a essayé des sels d'étain dans le traitement de cette parasitose ; les résultats ont été très satisfaisants. L'index chimiothérapique des sels d'étain employés étant excellent, il est logique de leur donner la préférence, la toxicité des sels d'antimoine n'étant pas négligeable. Enfin, il s'ajoute, dans ce cas particulier, un facteur pratique important dans le mode

d'administration du médicament. Les sels d'étain sont administrés *per os*, en comprimés, par conséquent faciles à appliquer dans des collectivités de parasites, alors que les sels d'antimoine, injectés par voie intra-veineuse ou intra-musculaire, demandent une intervention médicale ou infirmière directe.

Ces quelques exemples montrent combien peut être intéressante la recherche d'analogies de propriétés pharmacologiques dans le tableau de MENDELEEFF, et toute la série de considérations théoriques et pratiques dont devra tenir compte le pharmacologue, une fois ces analogies mises en lumière. Toutefois, en ce qui concerne l'étain et l'antimoine, si ces deux composés sont bien voisins dans la classification périodique et présentent de nombreuses analogies quant à leurs propriétés chimiques, ils n'appartiennent pas au même groupe. Or, c'est surtout dans un même groupe qu'il se manifestent les analogies de propriétés ; c'est là, d'ailleurs, le principe fondamental de la classification du grand chimiste russe.

Il nous a paru plus logique de rechercher si les métaux voisins de l'étain, dans le groupe IV, possédaient également des propriétés anthelminthiques.

Dans ce groupe, on trouve de haut en bas sept métaux : Titane — Germanium — Zirconium — Etain — Célium ou Hafnium — Plomb — Thorium.

Du point de vue pratique, nous écartons d'emblée le plomb et ses dérivés, à cause de leur action toxique, bien que certains sels de plomb soient employés en médecine vétérinaire, comme anthelminthiques. Récemment encore [277] des résultats excellents ont été obtenus dans le traitement de la parasitose du mouton à *Moniezia expansa* par l'arséniate de plomb.

1° *Le titane et ses sels* ont une toxicité faible [74] ; ce métal et son oxyde sont employés surtout en dermatologie comme kératoplastiques et antiprurigineux.

On emploie également l'oxyde de titane dans les affections gastro-intestinales comme produit de remplacement du bismuth [30]. Enfin, le prix de revient de ce métal et de ses sels est peu élevé. Nous pouvions donc, du point de vue pratique, aborder l'étude de ses propriétés anthelminthiques.

2° *Le germanium, le zirconium et le celtium* : il pouvait paraître très audacieux de vouloir étudier les propriétés anthelminthiques de ces trois métaux considérés, il y a encore quelques années, comme des métaux rares, d'un prix presque inabordable. Si cette question reste valable en ce qui concerne le celtium, il n'en est plus de même pour le germanium et le zirconium. L'emploi de ces deux métaux, l'un, comme semi-conducteur dans les transistors, l'autre, dans la métallurgie de l'industrie atomique, en développant considérablement leur production, a permis une baisse importante de leur prix de revient. D'autre part, la toxicité du germanium ([104], [221] et celle du zirconium sont très faibles [126], [59]. Si donc, la propriété anthelminthique s'était révélée très active pour des doses minimes, un traitement aurait été parfaitement rentable.

3° *Le thorium* : l'emploi du thorium en thérapeutique est surtout connu comme opacifiant en radiologie, et, s'il présente quelques inconvénients du fait de sa radioactivité [34], [250], celle-ci est extrêmement faible chez ses sels [238]. Son emploi, dans certaines affections intestinales, préconisé par FROUIN, ROUDSKY et GÉRARD [103], [108], tendait à montrer que quelques-uns de ces sels, tels le sulfate, l'hydroxyde, le formiate, le nitrate, ne possédaient qu'une toxicité très faible. L'emploi récent du sulfate de thorium dans le traitement de la vaginite à trichomonas [20] semble bien confirmer ce point de vue.

En définitive, quatre métaux et leurs dérivés pouvaient se prêter à une étude comparative de leurs propriétés anthelminthiques avec l'étain.

Mais cela supposait que l'étude systématique des propriétés anthelminthiques de l'étain avait été faite. Or, l'examen bibliographique, conduit dans ce sens, nous a montré que :

1° Les propriétés anthelminthiques de l'étain sont connues depuis plus de 300 ans et utilisées depuis lors avec des résultats très variables. Des essais préliminaires nous ont montré des erreurs fondamentales dans les propriétés anthelminthiques attribuées à l'étain.

2° Aucune étude expérimentale sur des mammifères parasités n'a été faite. Les traitements sont instaurés à la suite de remarques empiriques, et ceci avec des préparations destinées à combattre les maladies à staphylocoques. Rien ne prouve que ces préparations aient leur maximum d'efficacité dans les helminthiases. Certains auteurs (MAUZE et ARNAUD, DESCHIENS, BELLON) se basant uniquement sur des analogies de classification zoologique ont étendu le traitement par les composés de l'étain aux parasitoses extra-intestinales (bilharzioses, distomatoses). Or, suivant la position des parasites dans l'organisme, les propriétés des composés utilisés doivent être différentes.

a) Les composés destinés à combattre les vers intestinaux doivent être aussi peu solubles que possible, de manière à traverser le tube digestif en y subissant une absorption minimum.

b) Les produits destinés à combattre les vers extra-intestinaux doivent au contraire atteindre une certaine concentration dans le sang et les organes pour avoir une chance d'y détruire les parasites. Une étude biochimique est donc absolument nécessaire. On comprend facilement que cette étude bio-

chimique est non seulement en rapport avec les propriétés anthelminthiques des composés de l'étain, mais qu'elle pourrait peut-être permettre une meilleure compréhension de toutes les propriétés thérapeutiques de l'étain.

M. le Professeur CASTEL nous a alors demandé de nous consacrer uniquement à l'étude des propriétés anthelminthiques de quelques composés minéraux et organiques de l'étain, en y joignant une étude biochimique parallèle qui permettrait peut-être de mieux comprendre et de mieux diriger la thérapeutique anthelminthique par des préparations à base d'étain, cette étude ne constituant d'ailleurs qu'une partie d'un travail plus important entrepris au Laboratoire de Pharmacie Chimique sur les propriétés pharmacologiques de l'étain. C'est dans le cadre de ces recherches qu'une première thèse a été récemment soutenue par M. THAI TUONG [258]. Une autre thèse sera prochainement soutenue par M. P. COURTIAL.

La partie chimique de notre travail a été faite au Laboratoire de Pharmacie Chimique, sous la direction de M. le Professeur CASTEL, à qui va toute notre gratitude pour la bienveillance et la confiance qu'il a bien voulu nous témoigner, non seulement dans le présent travail, mais encore pendant toute la durée de nos études.

Notre profonde gratitude va aussi à M. le Professeur JAULMES, qui nous a fait le grand honneur d'accepter de faire partie de notre Jury de thèse, et qui, au cours de nos recherches, nous a toujours, avec beaucoup d'amabilité, prodigué de nombreux conseils.

Notre profonde reconnaissance va également à M. le Professeur BESSIÈRE, dont le cours magistral de zoologie a été à l'origine de notre passion pour la parasitologie et qui a bien voulu nous faire l'honneur de juger ce modeste travail.

L'étude expérimentale du pouvoir anthelminthique de l'étain a été faite à la Faculté de Médecine, au Laboratoire de Parasitologie de M. le Professeur HARANT.

Qu'il nous soit permis, ici, d'exprimer à M. le Professeur HARANT nos sentiments de très respectueuse affection et de profonde reconnaissance. En effet, M. le Professeur HARANT, qui s'occupait depuis de nombreuses années de la thérapeutique des helminthiases par le « Stannoxyd », a bien voulu nous accueillir dans son laboratoire et nous guider, avec patience et indulgence, dans l'acquisition des techniques que nécessitait notre travail, et nous prodiguer maintes fois conseils et encouragements qui nous furent des plus précieux.

Nous tenons tout particulièrement à remercier M. le Professeur agrégé J. A. RIoux pour les très nombreux renseignements qu'il nous a toujours si obligeamment donnés et dont le travail acharné sera toujours pour nous un modèle.

Tous mes remerciements vont également à tout le personnel du Laboratoire de Parasitologie et plus particulièrement à M. BRES, aide-technique, pour l'aide précieuse qu'il nous a apportée.

Nous devons une mention toute spéciale à notre ami, D. BOUHNIC, Interne des Hôpitaux, avec qui nous travaillons depuis plus d'un an sur les propriétés bactéricides des composés de l'étain.

Nous le remercions de tout cœur, ainsi que tous les Internes en pharmacie et en médecine des Hôpitaux de Montpellier parmi lesquels j'ai passé deux années et dont la sympathie et la gentillesse nous ont touché profondément.

Nous tenons tout particulièrement à remercier M. H. ORZALES, Assistant au Laboratoire de Pharmacie Chimique, aujourd'hui Chef de travaux, pour les très nombreux renseignements qu'il nous a donnés.

Tous nos remerciements vont également à M. le Professeur JANBON, pour la bienveillance et la confiance qu'il a bien voulu nous accorder pendant l'année où j'ai fait fonction d'interne dans son service.

INTRODUCTION

GÉNÉRALITÉS SUR LES PROPRIÉTÉS ET USAGES DES COMPOSÉS MINÉRAUX DE L'ÉTAIN

L'étain est probablement un des métaux les plus anciennement connus de l'homme. Les Phéniciens exploitaient les mines de Cornouaille mille ans avant J.-C. Le métal est cité dans la Bible et par Pline dans son traité « *Historia Naturalis* ».

L'étain est un métal universellement répandu. Récemment on a même pu le mettre en évidence dans des météorites [213].

On le rencontre normalement à l'état de traces chez les végétaux (LAISECA [162], MIHARU NAGATA [187]), chez les insectes (BOROVIC et BOROVIC-ROMANOVA [22]), chez les mammifères (BERTRAND et CIUREA [17], RUSOFF et GADDUM [225]) et chez l'homme (MISK [188], LANDOIS-ROSEMAN [163], ZBINDEN [290], YUNG-BING DSCHANG [288], KEHOE et coll. [137], SANTOS RUIZ et coll. [231], KOCK et coll. [150]). Jusqu'à présent, la fonction oligo-élémentaire de l'étain n'a trouvé aucune explication, et bien que les quantités du métal normalement présentes chez l'homme soient extrêmement faibles, son rôle n'est probablement pas négligeable ; en effet, l'expérience a confirmé que la quantité d'un élément existant dans un organe ne peut en aucune façon servir de test au rôle qu'il y

joue ; certains éléments ne sont essentiels à la vie qu'à des doses extraordinairement faibles. Peut-être la fonction physiologique de l'étain, une fois découverte, sera-t-elle susceptible de donner naissance à des applications thérapeutiques importantes ; nous verrons en effet que dans ce domaine les composés minéraux de l'étain n'ont été jusqu'à présent que de peu d'utilité.

Les composés de l'étain peuvent se ranger en deux séries [84]. Les composés stanneux où le métal est divalent et fonctionne, en solution sous la forme de cation $(\text{Sn})^{++}$. Les composés stanniques, correspondant à la tétravalence du métal ou au cation $(\text{Sn})^{++++}$. Les composés stanneux sont des réducteurs puissants, surtout en solution alcaline, l'oxydation les faisant passer à l'état stannique. Un second caractère des composés stanneux est leur hydrolyse en solution aqueuse avec production de sels basiques insolubles.

Les sels stanniques sont aussi très hydrolysables et donnent une réaction très acide aux indicateurs colorés.

L'étain est surtout connu pour ses usages industriels. En effet, son inaltérabilité à l'air et en présence d'eau permet son utilisation soit seul, soit en alliage pour la fabrication d'ustensiles ménagers, de caractères d'imprimerie (étain, plomb, antimoine). Par laminage et martelage on peut le réduire, sans écrouissage, en feuilles très minces utilisées pour le conditionnement des denrées, sous le nom de papier d'étain. Mais son utilisation la plus fréquente réside dans l'étamage du fer et du cuivre, servant surtout à la fabrication des boîtes de conserves alimentaires.

L'oxyde stannique sert d'opacifiant dans l'industrie des émaux ; les chlorures d'étain sont employés comme mordants en teinturerie.

En biologie, les emplois de l'étain et de ses sels minéraux sont très limités.

Le plus vicil emploi de l'étain en thérapeutique date de 1589, où PARACELSE [19] rapporte déjà ses propriétés taenifuges. Nous reviendrons largement par la suite sur l'emploi de l'étain comme anthelminthique.

Anciennement, le chlorure stanneux servait comme antispasmodique, contre l'épilepsie, la chorée, les dermatoses chroniques [198]. Il servait également comme antidote dans les intoxications mercurielles [117].

En usage externe, l'étain métallique en poudre était prescrit autrefois dans les troubles de la cornée, sous forme de saupoudrages [184].

MARCEY a étudié l'action de l'étain sur les végétaux [180].

TAUFFIER [256] et ABBOTT [1] ont montré que certains composés minéraux de l'étain possédaient un faible pouvoir antiseptique.

Mais c'est surtout à partir de 1917, à la suite des travaux de FROUIN et GRÉGOIRE [102] sur l'action de l'étain dans la furonculose, que l'étain a fait une timide apparition dans la thérapeutique. Successivement COMPTON [62], CHOME et FROUIN [55], HUDELO [133], PÉROL [207], PHOCAS [209], TOSCANO-RICO [260, 261], KLEIN [149], GUNN [113], LÉVY [171], SCHLESINGER [233], WRIGHT [285] ont étudié son action sur le staphylocoque et sur les diverses affections qu'il engendre.

BRIENS [26] et NETTER [196] ont obtenu quelques succès dans le traitement de la grippe par l'étain.

L'action de l'étain a été examinée également sur le bacille tuberculeux par FONTÈS [99], NUNO DOS SANTOS [197] et SIAN-GWAN ONG [243].

VALENTINI [264] et BARCHI [12] ont étudié en 1930 l'action bactéricide et thérapeutique de quelques composés minéraux de l'étain.

En 1942, REITLER et MARBERG [217], traitant par le stéarate d'étain 100 cas de fièvre typhoïde, n'eurent à déplorer que 3 décès.

On a proposé également un stannite soluble d'un pH inférieur à 12,6 comme épilatoire [251].

YOSHIO [287] a essayé l'action de solutions d'étain colloïdal dans le cancer expérimental du rat.

Notons encore que l'étain est employé en art dentaire pour les obturations. Sa présence favoriserait la formation de dentine secondaire.

Récemment (1954), MUHLER et NERBERGALL [190, 191, 192], HOWELL et MUHLER [132] ont étudié chez le rat puis chez l'enfant l'action du fluorure stanneux sur la carie dentaire. Ces auteurs ont trouvé que l'action du fluorure d'étain était supérieure dans la prévention de la carie dentaire à celle du fluorure de sodium.

L'étain est également employé en homéopathie. Enfin, certains sels minéraux : oxydes, carbonates [289] et arséniates [211] ont été utilisés comme insecticides.

La poudre d'étain figurait à la pharmacopée espagnole de 1866.

Au Codex de 1866, était inscrit l'étain métallique en limaille et en poudre ainsi que le persulfure ou or mussif avec son mode de préparation.

L'étain en baguette et en poudre figurait encore au Codex de 1908.

Le chlorure stanneux constitue un réactif que notait encore le Codex de 1937.

GÉNÉRALITÉS

SUR LES PROPRIÉTÉS ET USAGES

DES COMPOSÉS ORGANIQUES DE L'ÉTAIN

Il existe un très grand nombre de dérivés organo-minéraux de l'étain dont certains sont connus depuis fort longtemps (1850) [173, 31, 32, 33].

Ils peuvent dériver de quatre types principaux

Type I	R_4Sn
Type II	R_3SnX
Type III	R_2SnX_2
Type IV	$RSnX_3$

Schéma dans lequel R représente un radical alcoyle ou aryle, relié directement à l'atome d'étain par une liaison de covalence étain-carbone. X désigne un radical organique ou minéral non relié à l'étain par une liaison étain-carbone.

Dans ses dérivés organiques l'étain se rapproche du carbone par une tétracoordination sensiblement constante, tout au moins dans ses composés les plus stables.

L'aptitude de l'étain à former des organo-symétriques est une des principales caractéristiques de la chimie de l'étain (LESBRE). Si dans une molécule symétrique R_4Sn on substitue progressivement aux groupes alcoyles et aryles des atomes d'hydrogène on voit la stabilité décroître alors que pour le carbone la stabilité va en sens inverse.

Dans ces composés arylés ou alcoylés, les radicaux alcoyles sont disposés certainement au sommet d'un tétraèdre dont l'atome d'étain occupe le centre.

Parmi les composés hydrogénés, seul le dérivé SnH_4 tétrahydrure correspondant au méthane est relativement stable à basse température. Le composé Sn_2H_2 correspondant à l'acétylène aurait été isolé [278].

Pour ces raisons d'analogie avec le carbone qui justifie bien la place de l'étain dans le groupe IV de la classification de MENDELEEFF ces composés, d'après la nomenclature de Genève, sont nommés des « stannanes ». Nous donnons ci-après quelques exemples avec les synonymes habituellement employés et quelques-unes des principales références se rapportant à ces composés (*).

Type I :

$(\text{C}_2\text{H}_5)_4\text{Sn}$: tétraéthylstannane ou étain tétraéthyle [101, 121, 159].

$(\text{C}_6\text{H}_5)_4\text{Sn}$: tétraphénylstannane ou étain tétraphényle [18, 125, 208].

Type II :

$(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{SnCl}$: triéthylmonochlorostannane ou chlorure d'étain triéthyle [151, 8].

$(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{SnOH}$, ce composé qui dans la série du carbone serait un alcool est nommé triéthylstannol [157, 10]. Mais comme il se comporte comme un hydroxyde basique capable de s'unir aux acides pour donner des sels on emploie habituellement le terme hydroxyde d'étain triéthyle.

Type III : $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{SnCl}_2$: diéthylchlorostannane ou dichlorure d'étain diéthyle [152, 266]; $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{SnO}$ [121] : ce composé qui dans la série du car-

(*) Note ajoutée en cours d'impression : Nous recommandons vivement au lecteur qui s'intéresse à la chimie et aux propriétés des composés organiques de l'étain de se rapporter à un ouvrage très complet de J. G. A. LUITJEN et G. J. M. Van der KERK « Investigations in the field of Organotin Chemistry », qui vient de paraître et dont nous venons de prendre connaissance.

bone serait une cétone est nommé diéthylstannone ou oxyde d'étain diéthyle.

Type IV. — Les composés les plus importants de ce type sont représentés par les acides stannoniques [87, 88, 257] RSnO_2H , c'est ainsi que l'acide méthylstannonique correspond à l'acide acétique dans la série du carbone. Les acides stannoniques fournissent avec les hydracides moyennement concentrés des composés trihalogénés solubles dans l'eau. Ex. : $\text{C}_2\text{H}_5\text{SnCl}_3$; éthyltrichlorostannane ou trichlorure d'étain éthyle.

Depuis quelques années la nomenclature dans laquelle le nom du composé est terminé par le suffixe « stannane » [51] est de plus en plus délaissée et dès 1935 LESBRE [170] faisait remarquer que le terme de « stannanes » [181] ne trouvait sa raison d'être que dans une équivoque. La nomenclature du Congrès de Genève ne saurait en effet être appliquée à des composés qui ne rappellent en rien les carbures saturés, car il n'existe pas de composés du type $\text{Sn}^n\text{H}^{2n+2}$ hormis le premier SnH_4 qui ne présente d'ailleurs avec le méthane aucune analogie réelle. De même, à l'inverse du carbone, l'étain a une tendance peu marquée à se lier à lui-même. On ne connaît pas de composé monomère renfermant dans leur molécule plus de deux atomes d'étain, ces derniers sont d'ailleurs généralement symétriques et répondent à deux types :



et $\text{R}_2\text{-Sn} = \text{Sn-R}_2$ [158, 160].

Il ne nous appartient pas de prendre position dans ce débat. Nous citerons chaque auteur avec la nomenclature qu'il aura employée. Remarquons toutefois qu'actuellement tous les auteurs semblent d'accord pour n'utiliser le terme de « stannane » qu'à propos des composés tétraalcoyles et tétraaryles et des composés comportant soit des liaisons étain-hydrogène, ex. : $(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{SnH}$, triéthylstannane, soit

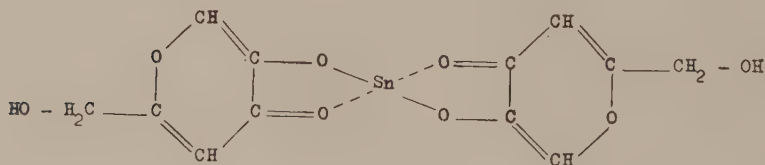
des liaisons étain-étain, ex. : $(C_2H_5)_3Sn-Sn(C_2H_5)_3$: hexaéthyl-distannane. C'est donc ce système de nomenclature que nous utiliserons lorsque nous aurons à nommer les composés organiques de l'étain.

A côté de l'intérêt purement théorique soulevé par l'étude de ces composés, les dérivés organo-minéraux de l'étain ont reçu depuis quelques années des applications pratiques.

Dès 1929, un brevet de l'I. G. Farbenind. signalait les propriétés insecticides des dérivés tétraalkylés et tétraarylés [95].

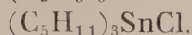
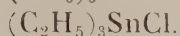
L'année suivante, plusieurs brevets concernant les propriétés biocides d'autres stannanes étaient déposés [96, 127, 128].

KANE et MOREY (136), essayant comme antifongiques des dérivés organo-métalliques de l'acide kojique, obtinrent des résultats supérieurs à ceux obtenus avec la bouillie bordelaise, dans le traitement de la maladie de la pomme de terre par *Phytophthora infestans* avec le dérivé contenant de l'étain et auquel les auteurs attribuent la formule suivante :



En 1943, un nouveau brevet [91] était déposé concernant l'action du stéarate de triéthylétain dans les peintures « antifouling ».

En 1951, KRAAK [156] travaillant pour la Bataafsche-Petroleum-Maatschappij, a étudié l'action insecticide des dérivés du type trialkyl-Sn-Cl, tel que :



Ces dérivés, en solution dans l'eau ou dans la kérosine, ont montré une action insecticide et ovicide très élevée.

Depuis 1954, VAN DER KERK et LUIJTEN ont entrepris une vaste étude physico-chimique des composés organiques de l'étain [265, 266, 267, 268].

VAN DER KERK et LUIJTEN ont ensuite examiné d'une manière systématique les propriétés biocides et antifongiques de ces composés [269, 270, 271]. Plus de 80 composés ont été essayés par ces auteurs ; ce sont les composés du type R_3SnX qui se sont montrés les plus actifs. Parmi eux, les acétates d'étain triéthyle et d'étain tributyle avaient une activité au moins égale, sinon supérieure, à n'importe quel antifongique connu actuellement.

L'excellente activité antifongique de ces composés a été confirmée plus récemment par ARNOLD et CLARKE [7] puis par CORKE [63].

Enfin, depuis quelques années [286, 100], certains dérivés organiques de l'étain et principalement le maleate d'étain dibutyle et le dilaurate d'étain dibutyle [176, 247, 248] sont employés sur une grande échelle pour empêcher la décoloration des plastiques au chlorure de polyvinyle (P.V.C.) aux températures élevées nécessaires à leur traitement.

Du point de vue thérapeutique, les dérivés organiques ont été très peu utilisés. Des essais expérimentaux ont été faits par COLLIER [60] en 1929 sur l'action possible des dérivés organo-minéraux du plomb et de l'étain sur les tumeurs cancéreuses.

En 1931, KOLMER, BROWN et HARKINS [154, 155] ont étudié chez le rat et le lapin l'action antistaphylococcique de quelques composés organo-stanniques. Par la suite, un seul composé fut employé dans

le traitement de la furonculose, en usage externe : le triiodure d'étain méthyle déposé sous le nom de stanniforme [212].

En 1938, RUSKIN [224] a signalé l'action intéressante de l'adénylate d'étain dans le traitement des agranulocytoses dues à l'intoxication par le benzène et les rayons X.

Plus récemment, GUTHRIE et coll. [114, 115, 116], puis KERR [142, 143] ont étudié expérimentalement chez la poule l'action anthelminthique de quelques dérivés organiques de l'étain ; nous aurons l'occasion de revenir sur ces travaux.

En 1953, WORDEN (284) a essayé contre l'hypoderme du bétail, avec un certain succès, un mélange contenant du dilaurate d'étain dibutyle de la phénothiazine et de l'hexachloréthane.

Enfin, en 1954, un médicament contenant un sel organique d'étain, le diiodure d'étain diéthyle, et un mélange d'acide gras non saturé, nommé improprement vitamine F, était lancé dans le commerce comme antislaphylococcique. Ce médicament devait être la cause de nombreuses intoxications mortelles et a été interdit en avril 1954.

La revue rapide de l'emploi de l'étain et de ses dérivés montre que les composés minéraux aussi bien que les composés organiques ont peu d'usages en thérapeutique.

En effet, l'action bactéricide des composés minéraux est très discutée et très discutable. Les composés organiques sont pour la plupart trop toxiques pour être employés dans les maladies infectieuses dont le caractère de chronicité a pour corollaire immédiat la longueur du traitement.

En ce qui concerne le pouvoir anthelminthique, on reproche généralement aux préparations à base de composés minéraux d'étain leur inconstance d'action. Beaucoup de personnes se sont plaint de rechutes

malgré un traitement suivi très scrupuleusement. Y a-t-il vraiment rechutes par action insuffisante du médicament ? Doit-on alors augmenter les doses ? ou bien s'agit-il simplement de réinfestation ?

Seule une expérimentation suivie sur l'animal parasité peut nous permettre, en appréciant le taux de déparasitation, de juger la valeur réelle de l'étain dans les diverses helminthiases.

Quant aux composés organiques, l'essai de quelques-uns d'entre eux nous permettra peut-être de mieux comprendre le mécanisme d'action de l'étain comme anthelminthique. D'autre part, comme le faisait encore remarquer récemment GILMAN (1951) [109], la solubilité dans l'eau de certains dérivés organiques de l'étain pourrait être à l'origine de propriétés thérapeutiques encore inexploitées. Aussi si de tels composés possédaient un pouvoir anthelminthique intéressant, il est évident que grâce à leur solubilité ils seraient les plus aptes au traitement des helminthiases extra-intestinales.

Mais aussi bien dans le cas des composés minéraux que dans le cas des composés organiques, il était de toute nécessité de bien connaître la toxicité et le métabolisme des composés de l'étain. Aussi, pour ces diverses raisons, nous avons adopté le plan suivant :

Dans un premier chapitre, nous faisons une étude bibliographique sur la toxicité et le métabolisme de l'étain et de ses composés.

Dans le deuxième chapitre, après avoir exposé brièvement les méthodes de dosage de l'étain, utilisables en biologie, nous donnons la description de la méthode que nous avons utilisée avec sa vérification expérimentale.

Le chapitre troisième concerne la partie la plus importante de nos recherches, à savoir l'étude expérimentale du pouvoir anthelminthique de quelques composés minéraux et organiques de l'étain.

Ce chapitre est divisé en deux sous-chapitres. Après avoir exposé rapidement les méthodes d'essais proposées pour l'étude pharmacodynamique des anthelminthiques et décrit les tests que nous avons utilisés nous étudions :

- I. — Activité anthelminthique de quelques composés minéraux de l'étain.
- II. — Activité anthelminthique de quelques composés organiques de l'étain.

Enfin, dans une dernière partie, nous essayerons de dégager des faits expérimentaux les conclusions pratiques quant à l'emploi de l'étain et de ses composés comme anthelminthiques en médecine humaine et vétérinaire.

CHAPITRE PREMIER

HISTORIQUE DES ÉTUDES SUR LA TOXICITÉ ET LE MÉTABOLISME DE L'ÉTAIN ET DE SES COMPOSÉS

Nous avons déjà vu que l'étain avait été employé dès le Moyen âge comme tænistifuge [19]. Les doses étaient très fortes (jusqu'à une once, soit environ 28 gr.), mais le traitement est tombé peu à peu dans l'oubli à la suite d'accidents que certains auteurs attribuèrent aux impuretés contenues dans l'étain, notamment le plomb, l'arsenic, le bismuth. BRERA (*), en 1804, dans son *Traité des maladies vermineuses* [25], attire déjà l'attention sur les dangers que présentait un étain non raffiné « car, dit-il, je puis assurer, d'après ma propre expérience, que si l'étain n'est pas bien purgé de plomb, la colique saturnine et la paralysie des extrémités inférieures sont les malheureux effets qui en dérivent ».

A la même époque, malgré les études antérieures faites par BAYEN, CHARLARD [14] et PROUST [211],

(*) Rapporté par LAVIER. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1947, 40, 457.

d'autres auteurs pensent, au contraire, que l'étain lui-même, soit pur, soit oxydé, soit attaqué par les acides, provoquerait une forte intoxication de l'organisme humain et animal et que les empoisonnements observés dans le monde n'étaient pas toujours imputables à une forte proportion de plomb dans l'alliage.

SEEMAN, en 1829 [231], attribue les suites fâcheuses d'un usage imprudent d'objets en étain uniquement à l'altération de l'étain par oxydation, tant à l'état d'oxyde qu'à l'état de combinaison avec des acides. L'étain, dit-il, est un « *venenum corrosivum* » parfait qui peut causer les accidents les plus graves, voire même la mort.

Les observations reposent, la plupart du temps, sur des faits non contrôlés ; nous ne voulons pas reprendre ici la description des cas d'empoisonnements souvent douteux attribués à l'étain. On les trouvera décrites en détail dans les thèses de MM. GASTHAUER [106], MISK [188] et par DIERS [80], au chapitre des intoxications de l'Encyclopédie Médico-Chirurgicale.

Une des premières études expérimentales pour essayer de déterminer la toxicité de l'étain a été faite par ORFILA [200] en 1839. Il montra sur des chiens que le chlorure stanneux agissait comme caustique énergétique. On admit, à la suite des travaux d'ORFILA, que seuls les sels d'étain capables de subir une hydrolyse en solution aqueuse étaient dangereux. HUSEMANN, dans son Traité de Toxicologie, en 1868, affirme que l'étain métallique est absolument inoffensif.

En 1869, A. CAHOURS, qui s'occupait déjà depuis quelques années [31, 32, 33], des dérivés organiques de l'étain, publia, avec JOLYET, la première étude pharmacodynamique de ces dérivés. JOLYET et CAHOURS [135] ont étudié, successivement sur la grenouille, le lapin et le chien, les effets des chlorures, iodures, sulfates de distannéthyle et tristannéthyle.

Les premiers composés sont moins toxiques que les dérivés triéthylés dont ils se distinguent surtout par leurs propriétés vomitives et purgatives énergiques.

Injectés sous la peau ou administrés par voie orale, ces composés déterminent rapidement des nausées, des vomissements et une exagération considérable des mouvements péristaltiques et antipéristaltiques. Ces symptômes sont le plus souvent suivis de mort, mort survenant dans un coma précédé de convulsions cloniques générales.

Les iodures, chlorures et sulfates de tristannéthyle sont beaucoup plus toxiques.

Cette étude est terminée par l'essai du peréthylure d'étain dont les effets sont peu différents des dérivés triéthylés. JOLYET et CAHOURS arrivent à la conclusion suivante : « Les trois types de composés d'étain essayés portent tous leur action sur les centres nerveux dont ils engourdissent les propriétés, en produisant un état de stupeur tout particulier, mais à des degrés divers ».

Les plus « stupéfiants », à des doses égales, sont les sels de tristannéthyle, puis le peréthylure d'étain et, en dernier lieu, les sels de distannéthyle ; ces derniers jouissent surtout de propriétés purgatives énergiques.

En 1881, à la suite de violentes malaises ressentis au cours de la synthèse de triéthylétain, WHITE [279] étudia l'action pharmacodynamique de différents composés de l'étain sur des grenouilles, lapins et chiens.

Il se servit, d'une part, d'un sel organique : l'acétate d'étain triéthyle, et, d'autre part, d'un sel minéral, un sel double, le tartrate d'étain et de soude. Malheureusement, la composition de ce sel est très imprécise, de sorte que ces essais perdent beaucoup de leur valeur.

Ces préparations, injectées par voie intraveineuse ou sous-cutanée, produisent des résultats identiques : deux séries de symptômes dominant largement le tableau de l'intoxication :

- un syndrome digestif,
- un syndrome nerveux central.

Les phénomènes intéressant l'appareil digestif furent plus violents chez le chien que chez le lapin et se produisirent sous forme de malaises, vomissements, manque d'appétit, soif, diarrhée abondante avec évacuation d'excréments sanguinolents et coliques violentes. A l'autopsie, WHITE trouva l'intestin très contracté, rempli d'un liquide brunâtre, mais jamais sanguinolent. Dans l'estomac et le duodénum, il remarqua des signes d'un catarrhe violent.

Chez le lapin, les symptômes de l'appareil digestif furent, pour la plupart, insignifiants, et il ne se produisit qu'une diarrhée modérée.

Du côté du système nerveux, WHITE observa d'abord une paralysie qui s'étendit de préférence sur la moelle épinière, caractérisée par une faiblesse générale des mouvements, surtout dans les extrémités postérieures, et une dépréciation considérable de l'irritabilité réfléchie ; outre la paralysie de la moelle épinière, il remarqua également une irritation du centre nerveux, et, par là, WHITE crut devoir supposer que le centre cérébral et le centre médullaire étaient irrités de préférence.

A l'essai chimique pratiqué suivant la méthode pondérale classique de l'époque, WHITE a trouvé de l'étain dans les muscles, le foie et le cerveau. Fait important, le cerveau contenait le plus fort pourcentage d'étain, ce qui pourrait peut-être expliquer la prédominance des phénomènes nerveux.

WHITE [280] fit seulement deux essais pour savoir s'il pouvait se produire une action toxique par administration *per os*.

Dans un premier essai, il donna à un petit lapin, pendant quinze jours, des doses quotidiennes de 15 à 20 mg d'étain, en tout 0,21 g, sous forme de sel double. Le quinzième jour, l'animal fut très paresseux et raide dans ses mouvements ; il périt le seizième jour après une paralysie fortement développée ; ce fait est du reste particulièrement intéressant.

Dans un deuxième essai, WHITE introduisait dans l'estomac d'un chien, pendant vingt jours, 1,65 g d'étain sous forme de sel double, sans apercevoir de symptômes anormaux.

Parlant de l'absorption de l'étain par l'intestin, WHITE dit alors : « On ne peut donc pas douter qu'une partie du métal est absorbée par l'intestin ; cependant, les quantités ne sont probablement pas suffisantes pour provoquer un effet toxique ». Du même coup, WHITE allait remettre à l'ordre du jour la question de l'étain dissout dans les conserves de fer blanc étamées et son action toxique possible sur l'organisme.

En effet, on pensait généralement, à cette époque, que l'étain était si difficile à attaquer qu'il ne pouvait entrer dans le contenu des boîtes de conserves, mais toute une série d'auteurs, entre 1840 et 1882, devait montrer qu'il n'en était rien.

WAGNER [275], HALL [118], LÆBISCH [172], MENKE [183], HEHNER [129] montrèrent que même les acides organiques dilués attaquaient le métal et que, pratiquement, tous les aliments conservés en boîtes de fer blanc étamé contenaient de l'étain. Cette question ne fait d'ailleurs plus de doute aujourd'hui, et, depuis trente ans, il ne s'est pas passé une année sans que nous ne trouvions plusieurs publications concernant la teneur en étain des conserves alimentaires.

En 1886, UNGAR et BÖDLAENDER [263], dans un travail très important, reprirent complètement la question de l'étain dissout dans les conserves et

« son » corollaire l'étude toxicologique des sels d'étain.

Ils purent prouver que la sauce dissolvait l'étain des parois de la boîte, que celui-ci n'était ni en suspension, ni sous forme soluble dans le contenu du récipient, mais qu'il se trouvait sous forme de combinaison solide difficilement soluble.

De là, ils tirèrent la conclusion que, par l'absorption de telles conserves l'étain ne pouvait, en général, provoquer ni une inflammation considérable, ni un effet caustique local sur l'appareil digestif.

Ceci fut entièrement confirmé par des études anatomiques de l'appareil intestinal de deux lapins et d'un chien qui avaient été nourris avec ces conserves.

Toutefois, l'analyse chimique montra qu'une certaine quantité de métal était absorbée par l'intestin. Cette quantité est d'ailleurs faible, 80 à 85 % de l'étain étant éliminé par les fèces.

Tous les auteurs qui, par la suite, s'occupèrent de cette question, et nous citerons principalement PATENKO (1886) [204], LEHMANN (1902) [168], SCHRYVER (1909) [234], LUNDE et coll. (1933) [175], ESSER (1936) [94], DATTA (1940) [68], VAN ARSDELL (1947) [22] et WALDOR (1951) [276] sont d'accord sur ce point, et il semble que ces conserves soient absolument sans danger pour la santé, à condition, toutefois, de ne pas dépasser un certain taux, difficile à fixer, car tout dépend de la longueur du temps d'administration.

En 1909, ECKARDT [92], de l'Institut vétérinaire de Leipzig, à la suite de l'empoisonnement d'un chien par l'étain, fit toute une série de recherches concernant la toxicité de l'étain.

Ces travaux furent faits sur des lapins dans le but de fixer une marche à suivre pour la recherche de l'étain en cas d'empoisonnement. Les essais d'ECKARDT furent faits avec un sel minéral, le chlorure stanneux, et deux sels d'acides organiques, le tartrate et l'acétate d'étain. Ces sels d'étain étaient

administrés par voie orale, triturés dans un peu d'eau, au moyen d'une sonde.

La recherche chimique de l'étain était pratiquée suivant la méthode pondérale classique, c'est-à-dire : séparation de l'étain sous forme de sulfure et pesé à l'état de bioxyde.

Les résultats obtenus par ECKARDT sont intéressants pour plusieurs raisons.

Ils sont les premiers à présenter une physionomie moderne. Ils suggèrent plusieurs remarques.

Le chlorure stanneux a occasionné la mort des animaux beaucoup plus rapidement que les deux autres sels, et ceci est normal, car l'action caustique de ce sel est beaucoup plus dangereuse que celle de l'étain qu'il contient. Le tableau d'autopsie, de même, montre l'effet plus violent du sel minéral dans la corrosion aiguë de l'estomac, tandis que les sels organiques provoqueraient plutôt un catarrhe chronique.

Bien que les sels administrés soient réputés solubles, ECKARDT a retrouvé, dans les trois cas, des quantités considérables d'étain dans les excréments, si bien qu'on peut supposer que les sels administrés sont probablement hydrolysés dans le tractus digestif avec formation d'un sel basique insoluble, et c'est seulement la petite quantité maintenue en solution par l'acidité gastrique qui est résorbée.

Enfin, très intéressantes sont à noter les apparitions de paralysie, mais il est difficile de pouvoir attribuer ces symptômes à la présence d'étain dans le cerveau et la moelle, puisque dans deux cas seulement on a retrouvé l'étain dans ces organes.

De 1914 à 1920, SALANT [226] fit avec plusieurs collaborateurs [227, 228, 229, 230] toute une série d'études concernant la pharmacologie de l'étain. Les conclusions de ces auteurs confirment les travaux antérieurs. Lorsque l'étain est administré en petite

quantité par voie orale, il ne s'en suit pas d'inconvénients sérieux. C'est ainsi, par exemple, qu'une simple perte de poids a été enregistrée chez des chats qui absorbaient journellement dans leur nourriture 50 mg par kg de chlorure stanneux ou de tartrate d'étain, et ceci pendant une période aussi longue que quatre semaines. Mais c'est surtout la date de 1917 qui est importante en ce qui concerne les recherches expérimentales sur la toxicité et le métabolisme des sels d'étain, car c'est à partir de cette époque que les études faites sur ce sujet prirent une orientation plus pharmacologique.

En effet, en 1917, à la suite des travaux de FROUIN et GRÉGOIRE [102], l'étain retrouva une place dans la thérapeutique antistaphylococcique.

Après avoir démontré d'une manière plus ou moins convaincante l'action de l'étain sur le staphylocoque, il restait à FROUIN et GRÉGOIRE à fixer sous quelle forme l'étain serait administré dans la pratique thérapeutique courante.

Considérant que l'injection parentérale de composés solubles n'était pas sans danger, ils essayèrent de démontrer que la voie orale constituait une excellente voie d'introduction du médicament et, comme il n'était pas question d'employer, par cette voie, les sels d'étain hydrolysables caustiques, FROUIN et GRÉGOIRE s'adressèrent alors à l'étain métallique et à l'oxyde d'étain (sans précision sur sa nature chimique).

Il s'agissait alors de démontrer que l'étain et son oxyde, absolument purs, étaient dénués de toute toxicité à fortes doses et que, d'autre part, quoique insolubles, ils pouvaient être résorbés et passer dans la circulation, condition nécessaire pour atteindre le staphylocoque dans ses gîtes.

FROUIN et GRÉGOIRE firent ingérer à des chiens, pendant 20 jours, 2 g d'étain métallique ou d'oxyde

d'étain par jour. Les animaux se sont très bien comportés et n'ont manifesté aucun trouble. L'analyse des urines, pratiquée chez ces chiens, montra des quantités d'étain variables, prouvant ainsi le passage de l'étain dans la circulation.

Il semble donc que l'on puisse conclure que FROUIN et GRÉGOIRE avaient atteint leur but.

D'une part, l'étain et l'oxyde d'étain montraient une toxicité presque nulle ; d'autre part, quoique administrées sous forme insoluble, les quantités d'étain résorbées étaient loin d'être négligeables.

Ces résultats, auxquels s'ajoutait la publication de 50 cas cliniques de malades ayant reçu, en moyenne, 0,50 g à 1 g par jour de mélange étain-oxyde d'étain, plus connu depuis sous le nom de Stannoxyll [5], devait confirmer pleinement l'anodicité du traitement.

FROUIN et GRÉGOIRE citent même le cas d'une jeune fille de 20 ans qui, traitée par le Stannoxyll pour de l'acné juvénile, continua, après guérison, le médicament sous le moindre prétexte, dans le but d'éviter une nouvelle poussée d'acné ; elle ingéra, en une année, 50 g d'étain métallique, sans dommage pour sa santé.

Nous sommes évidemment loin des affirmations d'ORFILA qui prétendait que 2 à 4 g d'étain métallique suffisaient à tuer un chien de poids moyen. Les travaux de FROUIN et GRÉGOIRE montrent nettement que l'étain pur exempt d'antimoine, d'arsenic et de plomb, lorsqu'il est administré par voie orale, sous forme de sels non caustiques, est absolument inoffensif. Or, si on se souvient que UNGAR et BÖDLÄENDER avaient montré que l'étain, dans les conserves, se trouvait sous forme de combinaison solide difficilement soluble, on voit que, du même coup, FROUIN et GRÉGOIRE démontraient que l'étain dissous dans les conserves ne présentait aucun danger pour l'hygiène alimentaire. Signalons toutefois que récemment BAR [11] a observé un cas d'empoisonnement

grave dû à l'ingestion à forte dose d'un tœnifuge à base d'oxyde stanneux.

Les travaux de HANZLIK et coll. (1922) [120], MISK (1923) [188], confirment entièrement les conclusions de FROUIN et GRÉGOIRE. Lorsque l'étain pur est administré par voie orale sous forme de combinaison insoluble, il est absolument inoffensif. Misk montra notamment chez le lapin, après administration *per os* d'étain et d'oxyde d'étain pendant une période assez longue, les organes qui contiennent le plus d'étain sont le foie, les reins, puis la peau et les muscles. Le sang en contient très peu. Dans les années qui suivirent, d'autres travaux concernant la pharmacologie de l'étain furent publiés ; nous citerons principalement ceux de OWE (1926) [202], DEUSSEN (1926) [79], PEDLEY (1927) [205], SCHWARTZER et CLARKE (1927) [236]. Nous nous attarderons un peu plus sur le travail de HANDOVSKY (1926) [119], qui étudia le métabolisme de sels d'étain injectés par voie parentérale. Les composés utilisés par HANDOVSKY étaient :

- un sel complexe aromatique dérivant de la catéchine et contenant 9,5 % d'étain bivalent ;
- un sel complexe aliphatique acétate double de potasse et d'étain contenant 32 % d'étain bivalent.

Malheureusement, il ne donne aucune précision chimique sur la structure de ces composés et le pH des solutions aqueuses.

Les solutions aqueuses injectées au lapin par voie sous-cutanée se montrèrent relativement toxiques pour cet animal, le composé aliphatique étant beaucoup plus toxique que le composé aromatique.

Les doses mortelles aiguës pour le lapin, exprimées en étain, sont les suivantes :

- 0,150 g Sn/kg pour le composé aromatique ;
- 0,070 g Sn/kg pour le composé aliphatique.

Extrêmement intéressants sont encore à noter, dans les symptômes de l'intoxication par ce sel minéral soluble, les phénomènes de paralysie commençant par les extrémités postérieures, puis progressant jusqu'à la mort de l'animal par asphyxie.

HANDOVSKY a suivi le métabolisme de l'étain chez le lapin par des dosages dans l'urine et les excréments ; malheureusement, il n'a effectué que très peu de dosages sur les organes et n'en donne pas les résultats, car il a remarqué *qu'il n'y avait pas de rapport direct entre la concentration en étain dans les viscères et les phénomènes d'intoxication présentés par les animaux.*

Les dosages ont été faits après destruction de la matière organique par la méthode sulfo-nitrique classique, puis après dilution du résidu sulfurique, séparation de l'étain à l'état de sulfure, lavage du précipité de sulfure, calcination et pesage sous forme de bioxyde d'étain. Ces dosages lui montrèrent que la plus grande partie de l'étain s'éliminait par les matières fécales et le reste, lentement, par les urines.

Il remarqua une très forte augmentation de la diurèse et comme, contrairement à ce qui se passe avec les diurétiques mercuriels, l'urine ne contenait jamais d'albumine et les reins ne présentaient aucune lésion pathologique, il préconisa l'étain sous cette forme comme diurétique.

Il semble que personne n'ait suivi HANDOVSKY sur ce chemin qui aurait pu ouvrir une nouvelle voie à la thérapeutique par l'étain. Aussi, c'est toujours pour ses propriétés antistaphylococciques que KOLMER, BROWN et HARKINS [154] étudièrent, en 1931, une série de dérivés de l'étain.

Ces auteurs sont entièrement d'accord avec FROUIN et GRÉGOIRE en ce qui concerne la toxicité très basse du Stannoxyd [155], qu'il soit ingéré *per os* ou injecté en suspension huileuse par voie intramusculaire. Ils montrèrent que, par cette voie, le lapin

supportait très bien la dose extrêmement élevée de 3 g par kg de poids.

Les animaux ainsi traités et autopsiés 21 jours après montrèrent encore des dépôts considérables d'étain au point d'injection ; on pouvait donc conclure que la très faible toxicité était liée à la très lente résorption du produit.

KOLMER, BROWN et HARKINS, après avoir constaté que les composés de ce type étaient sans action thérapeutique démontrable, pensèrent obtenir de meilleurs résultats en utilisant des composés de l'étain solubles qui permettraient d'obtenir une plus grande concentration en étain dans les humeurs.

Les composés proprement organiques essayés par KOLMER appartiennent tous à ce que nous avons appelé le type IV ; ce sont les trichlorures, les tribromures et les triiodures d'étain méthyle. Les autres composés sont plutôt des chlorostannates de bases organiques. Les auteurs ont donné pour chaque composé la dose léthale par voie intraveineuse chez le rat blanc, mais malheureusement ils n'ont ni décrit les symptômes d'intoxication, ni suivi le métabolisme de ces composés. Les résultats thérapeutiques décevants obtenus par KOLMER, BROWN et HARKINS avec ces dérivés de l'étain n'ont probablement pas engagé ces auteurs à pousser plus avant leurs investigations.

Les travaux effectués par DATTA [68] d'une part, en 1940, et MAMONTOVA [178] d'autre part, en 1941, n'apportèrent rien de très nouveau. Ces deux auteurs ont suivi le métabolisme de l'étain chez le rat après ingestion orale et n'ont fait que confirmer le fait que l'élimination de l'étain administré *per os* atteint 75 à 80 % par les matières fécales, le reste étant stocké par les tissus, notamment les reins, le foie, et éliminé lentement par l'urine. Une série d'examens histologiques permit à DATTA de confirmer les conclusions de HANDOVSKY : l'étain ne provoquerait aucune lésion de ces organes.

La même année, KENT et CANCE [139] montrèrent que lorsque l'étain était injecté, il s'éliminait surtout par les reins.

Le travail le plus remarquable sur le métabolisme de l'étain après injection parentérale a été fait en 1943 par SEIFTER et RAMBOUSEK [240].

SEIFTER et RAMBOUSEK durent tout d'abord chercher un sel d'étain soluble dans l'eau à un pH convenable pour être injecté par voie intraveineuse. Le choix de SEIFTER et RAMBOUSEK se porta sur les citrates stanneux et stanniques, dont ils décrivent d'ailleurs la préparation, et qui, solubles à pH 7, ne provoquaient *in vitro* ni précipitation du sérum, ni hémolyse des hématies de lapin ; ils injectèrent au lapin les solutions aqueuses titrant 20 % d'étain par perfusion veineuse.

La mort survient généralement pendant l'injection intraveineuse de chaque composé, au bout de 20 minutes, lorsque 500 mg (soit 100 mg d'étain par kilogramme d'animal) de citrate stanneux furent introduits dans la circulation.

Les tremblements du train postérieur apparurent lorsque 25 % de la dose mortelle furent administrés ; ils furent suivis d'une paralysie flasque après l'absorption de 50 à 60 % de la dose mortelle. Enfin, des crises de convulsions cloniques et toniques apparurent à la fin de l'injection.

Il est frappant de voir que la perfusion lente permet de mettre en évidence, en 20 minutes, la presque totalité de la symptomatologie de l'empoisonnement chronique par les sels d'étain, décrite par WHITE, ECKARDT et HANDOVSKY ; mais un fait très important empêche toute spéculation. En effet, SEIFTER et RAMBOUSEK se sont aperçu que la dose mortelle de citrate de sodium était la même que celle du citrate stanneux ; c'est donc seulement dans l'étude du métabolisme de l'étain que le travail de SEIFTER et RAMBOUSEK conserve tout son intérêt.

A l'autopsie, les viscères, et spécialement les poumons, étaient fortement congestionnés, les reins pâles et granuleux, mais ne présentaient pas d'œdème visible.

Les animaux qui avaient reçu 50 % de la dose mortelle montrèrent une brève période d'excitation suivie d'une phase léthargique ; puis, après une période d'amélioration de quatre jours, la mort survint sans que d'autres symptômes n'aient apparu.

Les animaux ayant absorbé 25 % de la dose mortelle ne présentèrent aucun trouble pendant quatre semaines ; ils furent alors sacrifiés et leurs viscères soumis à l'analyse chimique.

SEIFTER et RAMBOUSEK ont recherché l'étain à l'aide d'une méthode chimique originale.

Cette méthode est une application à la toxicologie de celle du dosage de l'étain mis au point par CLARK avec le toluène 3-4-dithiol. Elle présente l'avantage d'être assez sensible et surtout spécifique.

Nous reparlerons longuement de ce dosage que nous avons nous-même employé pour nos recherches personnelles.

SEIFTER, qui avait étudié très en détail peu de temps auparavant le métabolisme du bismuth [241, 246], a trouvé que l'étain présentait une grande similitude avec cet élément dans sa répartition viscérale.

En général, les quantités d'étain retrouvées dans les reins, les poumons et la bile diminuent progressivement après l'injection, sauf, toutefois, en ce qui concerne le foie et la rate où, après une période de latence, on constate une augmentation qui précède la diminution.

Les animaux morts pendant l'injection ou peu de temps après avaient tous les tissus examinés imprégnés d'étain ; cependant, trois semaines après, seuls le foie, la rate et les reins contenaient encore des quantités suffisantes pour être détectées.

L'étain s'élimine en grande partie par les reins ; une partie beaucoup moins importante s'élimine par la bile. Cette constatation nous intéresse particulièrement, car le succès du traitement des bilharzioses vésicales et des distomatoses hépatiques par l'étain dépend des concentrations atteintes dans l'urine et la bile.

En 1945, GALAN-GOMEZ [105], dans une thèse intitulée « Contribucion à la farmacodinamia del estano », a repris point par point le travail de SEIFTER et RAMBOUSEK, et est arrivé aux mêmes conclusions. Il est à regretter que ces auteurs n'aient pas effectué de dosages après administration d'étain *per os*, car *les résultats* obtenus en regard de la méthode chimique au toluène-dithiol représentaient certainement les dosages les plus exacts trouvés jusqu'à ce jour.

Les quelques recherches entreprises dans les années qui suivirent la fin de la deuxième guerre mondiale prirent une orientation un peu différente.

Le développement de la médecine sociale et l'importance sans cesse croissante accordée par cette dernière aux intoxications professionnelles eurent pour conséquence d'attirer l'attention des médecins et des toxicologues sur l'étain.

Les dangers d'une exposition continuelle aux poussières d'étain pour les ouvriers travaillant dans les mines et les usines d'étain avaient déjà été signalés depuis longtemps [201, 223]. Mais c'est PENDERGRASS et PRYDE [206] qui, les premiers, signalèrent en 1948 un cas de pneumoconiose chez un ouvrier travaillant à la fabrication de l'oxyde d'étain. On sait que cette affection a un aspect surtout professionnel : elle est caractérisée par une sclérose pulmonaire de type souvent nodulaire ou micronodulaire des sujets exposés à l'inhalation de poussières de charbon (anthracose), de silice (silicose), de fer (sidérose), etc... D'autres cas semblables furent publiés par la suite

par BARTAK et TOMECKA [13] en 1949, par CUTTER et coll. [67] en 1949, par DUNDON et HUGUES [90] en 1950 et SPENCER et WYCOFF [249] en 1954. Tous ces auteurs semblent d'ailleurs d'accord pour reconnaître que, généralement, ces pneumoconioses sont bénignes, mais il ne faut pas perdre de vue que, le plus souvent, les diverses pneumoconioses peuvent servir de point de départ à une tuberculose pulmonaire et, à ce titre, la toxicologie professionnelle ne saurait les négliger.

Un autre aspect de la toxicologie de l'étain pendant ces dernières années a été dû au grand développement des composés organo-minéraux. En effet, jusqu'alors ces composés ne présentaient surtout qu'un intérêt purement théorique ; ils avaient peu d'applications pratiques. En 1947, Mac COMBIE et SAUNDERS [61] avaient signalé que certains composés organo-stanniques possédaient des propriétés sternutatoires, et nous avons déjà vu que des brevets avaient été déposés dès 1929 sur les propriétés insecticides de ces produits. Mais c'est surtout la découverte [286, 247] des excellentes propriétés stabilisantes de quelques dérivés organiques de l'étain vis-à-vis des matières plastiques contenant des halogènes, qui a suscité un regain d'intérêt pour ces composés. Actuellement la consommation mondiale du laurate et du maléate d'étain dibutyle se chiffre par plusieurs centaines de tonnes.

D'autre part, la plupart des organo-stanniques possèdent des propriétés biocides extrêmement élevées et leur emploi comme insecticides et antifongiques peut être appelé à un grand avenir à une époque où la lutte contre les insectes et les champignons s'avère tous les jours de plus en plus difficile.

Mais l'application généralisée de ces produits nouveaux ne pourra être faite que lorsque leur toxicologie sera bien connue.

Les Allemands ZEMAN, GADERMANN et HARDEBECK [292] les premiers, en 1951, repriront l'étude de la toxicité des dérivés organiques de l'étain à la suite d'intoxications d'ouvriers travaillant à la synthèse du tétraéthylétain et du tétraméthylétain.

Ces auteurs ont donné une très longue description clinique des quatre cas qu'ils ont observés.

Les symptômes principaux présentés par les quatre patients sont les suivants :

Douleurs fulgurantes derrière les yeux, avec crises de céphalée intense, vomissements, perte d'appétit, disrégulation importante de la circulation sanguine avec bradycardie et signes électrocardiographiques nets. Les troubles ont disparu chez les malades dès qu'ils cessèrent de manipuler ces produits.

Les affinités chimiques des dérivés péralkylés de l'étain avec le plomb tétraéthyle et le chlorure de tétraéthylammonium aussi bien que certains amalgames dans la symptomatologie clinique ont incité ZEMAN, GADERMANN et HARDEBECK à étudier la toxicité sur la souris.

Ces auteurs ont déterminé la 2 h DL 50 et la 24 h DL 50 sur la souris pour le tétraméthylétain et le tétraéthylétain par injection intrapéritonéale. De même, a été déterminée, à titre de comparaison dans les mêmes conditions, la DL 50 pour le chlorure de tétraéthylammonium et pour l'éthyl-Fluid (Ethyl-Fluid, Maison Esso : plomb tétraéthyle 61,42 %, dibromure d'éthyle 35,86 %, colorant 0,17 %, pétrole 2,5 %). Les valeurs de la DL 50 ont été déterminées sur la souris blanche par la méthode de HARDEBECK, FRAHM et SÖHRING [124].

Le chlorure de tétraéthylammonium fut injecté, dissout dans l'eau ; les autres produits dissout dans l'huile de noix.

Les résultats sont donnés dans le tableau n° 1.

Les chiffres entre parenthèse indiquent les doses limites pour 95 % des cas.

Une expérimentation sur des cobayes compléta cette étude.

TABLEAU N° 1

PRODUITS INJECTÉS	2 h DL 50	24 h DL 50
Tétraméthylétain	140 mg/kg (120-160)	18 mg/kg (11-27)
Tétraéthylétain	550 mg/kg (640-680)	130 mg/kg (120-140)
Ethyl-Fluid	2,1 g/kg (2,0-2,2)	170 mg/kg (160-180)
Chlorure de Tétraéthylammonium...	60 mg/kg (56-64)	60 mg/kg (56-64)

De ces expériences animales, il ressort que le tétraméthylétain est plus toxique que le tétraéthylétain dont la toxicité est comparable à celle de l'Ethyl-Fluid.

Il y a une très forte disproportion entre la 2 h DL 50 et la 24 h DL 50, montrant nettement l'action chimique de ces dérivés. Les auteurs signalent d'ailleurs qu'aucun des animaux traités n'a survécu. Enfin, pour le chlorure de tétraéthylammonium, la 2 h DL 50 est égale à la 24 h DL 50. Les animaux qui ne meurent pas au bout de deux heures survivent toujours. Cette absence de toxicité chronique peut sans doute être expliquée par le fait que le chlorure de tétraéthylammonium est détruit rapidement dans l'organisme, contrairement aux autres dérivés peralkylés.

En conclusion de leurs expériences, les auteurs pensent que la toxicité de l'étain et du plomb provient de la structure peralkylique de ces métaux, qui agiraient en provoquant des troubles fonctionnels d'irrigation sanguine du système nerveux central.

Il est évidemment regrettable que ces auteurs n'aient pas effectué des dosages de l'étain dans les divers organes des animaux et, surtout, dans le cerveau. Il aurait en effet été capital de savoir si les

dérivés peralkylés de l'étain avaient la même affinité pour les graisses que le plomb tétraéthyle. On sait que ce composé provoque une intoxication du type encéphalique aigu ; en effet, le toxique se fixe, en raison de son affinité pour les graisses, sur les lipoides cérébraux (voir DEROBERT, « Intoxications professionnelles » Flammarion, éditeur, 1955, p. 433).

En 1954, LECOQ [166] fit quelques essais concernant la toxicité du tétraéthylétain sur le lapin. Mais l'étude systématique des tétraalcoylstannanes symétriques a été faite de 1954 à 1955 par CAUJOLLE, LESBRE et MEYNIER [37, 38, 39, 40].

La haute toxicité du plus simple des stannanes symétriques SnH_4 avait été déjà démontrée en 1924 par PANETH et JOACHIMOGLU [203]. Ce fait engagea CAUJOLLE, LESBRE et MEYNIER à examiner la toxicité des termes supérieurs. Ces auteurs ont étudié les composés allant du tétraméthyle au tétraoctylstannane. Ces composés ont été soumis à une purification très soignée afin d'éliminer toutes traces d'halogénures de trialkylétain des produits finaux ; ces dernier composés étant beaucoup plus toxiques, surtout pour les termes les plus bas.

La toxicité de ces tétraalcoylstannanes a été ensuite déterminée sur la souris blanche par injection intrapéritonéale.

Les stannanes sont injectés, soit purs (pour les fortes doses), soit émulsionnés dans des solutions à 1 pour 1000 de tween 20.

Les conclusions de CAUJOLLE, LESBRE et MEYNIER sont les suivantes :

« Dans la série homologue, des poids moléculaires croissants, on peut admettre que l'agressivité des stannanes décroît avec l'élévation de leur masse moléculaire. Le tétraméthylstannane, moins toxique que le tétraéthylstannane, échappe à cette remarque.

« La symptomatologie des intoxications est sensiblement identique pour l'ensemble des stannanes étudiés. Elle se caractérise par la prédominance d'atteintes nerveuses (paralysie flasque du train postérieur) et des signes oculaires. »

Enfin, ces auteurs insistent notamment sur les réponses individuelles anormalement variables et la disproportion des pourcentages de mortalité observés à des échéances précoces ou différées. C'est ainsi, par exemple, que le tétraéthylstannane à la dose de 0,50 Mm/kg n'entraîne que 30 % de mortalité au bout de vingt-quatre heures, 50 % après quatre jours et 100 % après six jours, si bien que la détermination de DL 50 à l'échéance habituelle risque de faire illusion sur la toxicité réelle.

On voit que sur ce point CAUJOLLE, LESBRE et MEYNIER sont absolument d'accord avec ZEMAN, GADERMANN et HARDEBECK. Par contre, ces derniers avaient trouvé que le tétraméthylstannane était beaucoup plus toxique que le tétraéthylstannane. Il semble qu'il y ait là une erreur de la part des auteurs allemands, car il est admis, à l'heure actuelle, que les dérivés méthylés sont moins toxiques que les dérivés éthylés.

CAUJOLLE, LESBRE et MEYNIER ont complété leurs travaux sur les dérivés tétrasubstitués de l'étain par une étude en collaboration avec A. BRU et Y. BRU [41, 42] sur la répartition et le métabolisme de deux de ces composés chez le chien.

Cette étude a été faite au moyen du Radio étain $^{113}_{50}\text{Sn}$ avec le tétraéthylétain et le tétraamylétain marqués.

Après intoxication par le tétraéthylétain marqué, les auteurs ont trouvé que le système nerveux central fixe nettement l'étain, surtout au niveau du bulbe et du cervelet. La réline et le nerf optique fixent le

métal en quantité relativement élevée. Les plus hautes concentrations en étain se trouvent atteintes dans le poumon. Les résultats détaillés de tout ce vaste travail portant sur plus de 3.000 animaux se trouvent réunis dans la thèse de MEYNIER [185]. Ajoutons que très récemment CAUJOLLE, DAUTY, MEYNIER et MONNIER [43] ont étudié les modifications de la formule leucocytaire chez la souris après injection de différents tétraalcoylstannanes.

Les derniers travaux dont nous avons eu connaissance (*) sur la toxicité de l'étain et de ses composés ont été publiés en 1955 par STONER, BARNES et Janet DUFF [253].

Cette étude est extrêmement importante et très complète. Les auteurs ont étudié très en détail les diverses propriétés pharmacodynamiques des composés alkylés de l'étain sur le rat, le lapin, le cobaye et les oiseaux de basse-cour. Nous ne saurions trop recommander au lecteur qui s'intéresse à cette question de se reporter à cette très belle publication dont nous reproduisons les grandes lignes.

Le composé qui s'est montré le plus toxique est le sulfate d'étain triéthyle.

Après injection intraveineuse de 10 mg par kg de sulfate d'étain triéthyle au rat blanc, des changements frappants sont apparus en trente minutes.

L'effet principal est caractérisé par une faiblesse générale avec « trainement » du train postérieur. Ceci persiste pendant trois à quatre heures, puis le rat récupère légèrement ; mais, le jour suivant, la faiblesse est plus marquée et se généralise ; elle progresse jusqu'à la mort de l'animal, qui a lieu habituellement trois jours après l'injection.

(*) Note ajoutée en cours d'impression : Nous venons de prendre connaissance d'une publication de W.N. ALDRIGE et JILL E. CREMER intitulée « The Biochemistry of Organotin Compounds ». *Biochemical Journal*, 1955, 61, n° 3, 406-418. (Voir Addendum).

Ce tableau n'est pas modifié lorsqu'on change la dose ou la voie d'administration.

Le sulfate d'étain triméthyle s'est montré nettement moins toxique.

STONER, BARNES et DUFF ont étudié également une série d'autres composés organostanniques : les doses léthales sont rapportées dans le tableau n° 2.

La toxicité et les effets des composés dialkylés montrent de nettes différences avec ceux des composés trialkylés.

Cette différence est surtout marquée lorsque les composés diéthylés sont administrés par voie orale, ce qui suggère que les composés autres que le triéthyle et le triméthylétain sont peu absorbés par la muqueuse intestinale.

Toutefois, lorsque les composés diéthylés sont administrés par voie parentérale, leur toxicité est très proche de celle des composés triéthylés, mais ces deux types de composés ont un mode d'action différent.

En effet, si, par exemple, on considère le dichlorure d'étain diéthyle, la dose léthale de ce composé est, chez le rat, par voie intrapéritonéale, de 15 mg par kg. Cette dose provoque la mort de l'animal sans produire aucun des effets caractéristiques du triéthylétain.

D'autre part, les composés diéthylés et les composés triéthylés diffèrent quant à leur réponse à l'égard du B.A.L.

TABLEAU N° 2

*Doses léthales (mg/kg)
de quelques composés organiques de l'étain
étudiés par STONER, BARNES et DUFF*

COMPOSÉS UTILISÉS	LAPIN		RAT		COBAYES
	Voie orale	Voie I.P.	Voie orale	Voie I.P.	Voie orale
Triméthylétain (sulfate).....	—	—	30	16	—
Triéthylétain (sulfate).....	10	10	10	10 (DL50 5,7)	5-10
Tri-n-propylétain (acétate).....	—	—	>40	—	—
Tri-iso-propylétain (acétate)...	—	—	80	—	—
Tri-n-butylétain (acétate).....	60	—	50-100	10	20
Tri-n-hexylétain (acétate).....	—	—	>100	—	—
Triphénylétain (acétate).....	>40	—	>150	—	10
Diéthyl-phénylétain (acétate)...	—	—	50-100	—	—
Diéthylétain (dichlorure).....	—	—	>40	15	—
Diéthylétain (diiodure).....	—	—	100	26	—
Dibutylétain (dichlorure).....	—	—	100	—	—
Dibutylétain (dilaurate).....	—	—	—	85	—
Monoéthylétain (trichlorure)...	—	—	—	200	—

Le B.A.L. a une action antagoniste à l'égard des composés diéthylés, mais il est sans effet sur l'intoxication par les composés triéthylés.

Le composé monoéthylé s'est montré le moins toxique.

Le lapin s'est révélé plus sensible que le rat aux divers composés organiques de l'étain essayés. C'est ainsi que 3,0 mg par kg en injection intraveineuse de sulfate d'étain triéthyle est mortelle en vingt-quatre heures.

10 mg par kg de triéthylétain provoquent la mort en trois heures. Très intéressante est à noter l'action du tétraéthylétain injecté à la dose de 25 mg par kg intraveineux. Il ne provoque d'abord qu'une légère augmentation du rythme respiratoire ; cependant, une ou deux heures après, la séquence de l'intoxication

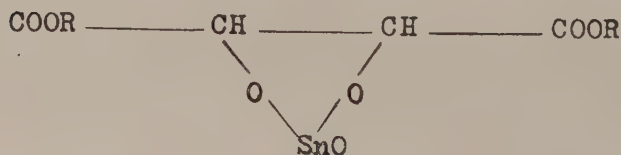
par les dérivés triéthylés apparaît et la mort est la même. Devant la similitude des symptômes, les auteurs émettent l'hypothèse d'une possible transformation, *in vivo*, du dérivé tétraalkylé en dérivé trialkylé. Le sulfate d'étain triméthyle s'est avéré moins toxique que le triéthylétain. Une dose équivalente en étain à 5,0 mg par kg de sulfate d'étain triéthyle ne provoque qu'une contraction transitoire de la pupille et quelques mouvements convulsifs.

Il faut une dose double pour provoquer les phénomènes d'intoxication du triéthylétain, et à cette dose le temps de survie est plus long qu'avec le triéthylétain.

Très intéressant est également l'essai de comparaison entre la toxicité des composés organiques de l'étain et des sels minéraux.

STONER, BARNES et DUFF ont résolu le problème de la solubilité des sels d'étain à pH neutre en utilisant des sels de l'acide tartrique. Ils ont obtenu ainsi plusieurs sels doubles contenant divers pourcentages en étain et solubles dans l'eau à pH 7.

Ces composés, dont la préparation a été décrite par ROSENHEIM et ARON [222], auraient pour formule générale le schéma suivant :



Dans ce schéma $R = \text{Na}$ ou K .

Injectés au lapin à fortes doses (200 mg par kg de stannitartrate de sodium titrant 33 % en étain), ces préparations ont reproduit les effets tardifs du triéthylétain : tremblements, convulsions, paralysie du train arrière.

STONER, BARNES et DUFF ont également examiné l'action pharmacologique des composés organiques de l'étain sur le système cardio-vasculaire et sur la conduction neuro-musculaire.

L'autopsie des animaux, morts intoxiqués par les dérivés alkylés de l'étain, n'a rien montré de particulier. Par contre, l'examen histologique des divers organes, notamment du système nerveux central des animaux soumis à une intoxication chronique par le triéthylétain, a révélé des lésions histologiques importantes. Les auteurs étudient actuellement cette question très en détail. Nous ne savons pas encore quelles sont leurs conclusions.

Le dosage polarographique de l'étain dans les tissus et organes n'a rien montré de particulier. STONER, BARNES et DUFF ont trouvé qu'après administration de triéthylétain par voie intra-veineuse, l'étain se trouvait distribué dans les tissus et organes d'une manière uniforme et n'était pas spécialement concentré dans le système nerveux central.

Nous donnons dans le tableau ci-dessous le résultat de quelques dosages polarographiques pratiqués par les auteurs anglais (*) chez le rat après injection intra-veineuse de 10 mg/kg de sulfate d'étain triéthyle.

TEMPS APRÈS L'INJECTION	ug Sn/par g.-ml de tissus frais				
	sang	cerveau	foie	rein	muscle
4 heures	10.6	9.5	9.7	13.6	5.4
24 heures	20.5	8.7	9.3	11.5	11.4
48 heures	33.5	—	16.1	59.0	7.0
72 heures	25.0	9.1	15.0	19.4	13.0
96 heures	22.5	8.3	18.1	47.0	7.4

(*) Communication personnelle du Docteur H.B. STONER.

CONCLUSIONS

Plusieurs constatations peuvent être tirées de l'ensemble des travaux que nous venons d'examiner.

I. — Les composés minéraux insolubles, type étain métallique, oxyde stanneux, hydroxyde, etc..., ont une toxicité extrêmement faible, qu'ils soient administrés par les voies digestives (FROUIN et GRÉGOIRE) ou bien administrés par injection intra-musculaire en suspension (KOLMER, BROWN, HARKINS), leur insolubilité dans les liquides biologiques étant la cause principale de leur inertie pharmacodynamique.

II. — Les composés minéraux dits solubles, tels que les halogénures, sont surtout dangereux parce qu'ils agissent comme caustiques énergiques sur le tractus digestif (ECKARDT, MISK, KHAU VAN KIEN, THAI-TUONG).

Les sels d'acides organiques dits solubles sont également peu toxiques lorsqu'ils sont administrés *per os*. Très probablement à cause de leur hydrolyse *in vivo* avec formation de sels basiques insolubles (ECKARDT, SALANT et coll.). D'autre part, Goss [97] a montré que l'étain pouvait être rapidement adsorbé de ses solutions par les protéines. Le complexe formé est très stable et résiste à la digestion peptique et tryptique. L'auteur pense alors que ces complexes sont peu ou pas toxiques et que ce mécanisme peut expliquer la faible toxicité de certains sels d'étain.

Lorsque les composés minéraux sont injectés par voie parentérale, il est nécessaire, pour rester dans

le domaine de la physiologie, d'injecter des solutions neutres. Or, il est pratiquement impossible d'obtenir des solutions des sels minéraux courants à pH 7. Certains auteurs (WHITE, UNGAR et BÖDLÄENDER, SALANT, SEIFTER et RAMBOUSEK, STONER, BARNES et DUFF) ont surmonté cette difficulté en employant divers sels doubles. Les résultats les plus intéressants sont obtenus avec des sels doubles de sodium et d'étain de l'acide tartrique. Si l'on se base sur le pourcentage en étain, ces composés injectés au lapin montrent une toxicité environ 20 fois moindre que celle des composés organiques les plus actifs (sels de triéthylétain). Toutefois, il est possible qu'il y ait une surestimation importante dans cette différence de toxicité entre l'étain minéral et organique (STONER, BARNES, DUFF). Ces sels doubles peuvent en effet, après injection, former des molécules qui sont entraînées hors de la circulation par la rate, réduisant ainsi la concentration effective. Mais ce qui est plus important que la différence de degré du pouvoir toxique est le fait que ces sels doubles reproduisent les effets tardifs de l'intoxication par le triéthylétain, l'action narcotique immédiate étant particulière aux dérivés trialkyles.

III. — Les composés organiques sont beaucoup plus actifs.

La toxicité des stannanes est dominée par deux points principaux (M^{lle} MEYNIER) :

a) La disproportion considérable entre les quantités rapidement mortelles et les quantités déterminant une mort différée, si bien que les doses toxiques déterminées à l'échéance habituelle risquent de faire illusion sur la toxicité réelle définitive.

b) L'extrême fréquence des réponses individuelles anormales, fréquence qui nécessite le recours constant à de grandes populations d'animaux si l'on veut dégager des conclusions quantitatives valables.

Ceci est nettement démontré en ce qui concerne la toxicité des tétraalcoylstannanes symétriques, mais demande à être précisé pour les autres types de composés.

Si l'on considère les différents types de composés organiques tels que nous les avons déjà définis, les composés les moins toxiques sont ceux du type IV RSnX_3 . Puis ceux du type III R_2SnX_2 . Les plus toxiques sont ceux du type II R_3SnX ; enfin, les composés du type I R_4Sn sont moins toxiques que ceux du type II.

Dans les quatre types de composés la toxicité passe par un maximum pour $\text{R} = \text{C}_2\text{H}_5$ (M^{lle} MEYNIER, BARNES, STONER et DUFF). Puis, exception faite pour le premier terme, moins toxique que le second, la toxicité diminue avec l'allongement de la chaîne carbonée.

Le mécanisme d'action des composés alkylés de l'étain n'est pas connu. Ce mécanisme peut d'ailleurs varier suivant le degré d'alkylation (STONER, BARNES, DUFF). Toutefois, en ce qui concerne les dérivés du type II, R_3SnX , qui sont les plus toxiques, il semble logique de penser, avec STONER, BARNES et DUFF, que la relation pharmacologique qui existe entre les composés trialkylés de l'étain et les autres formes de l'étain est certainement semblable à celle existant entre les métaux comme le plomb, l'antimoine, le bismuth, le mercure et leurs dérivés trialkylés. Dans tous ceux-ci la présence des groupes alkyl accroît le pouvoir toxique des métaux en aidant, semble-t-il, l'absorption du métal et en favorisant sa répartition sur la partie où s'exerce son action.

Actuellement les études concernant la toxicité des composés organiques de l'étain sont poursuivies dans plusieurs laboratoires.

CHAPITRE II

CHOIX D'UNE METHODE DE DOSAGE DE L'ÉTAIN APPLICABLE A LA BIOLOGIE

Nous avons vu, dans le chapitre précédent, que les auteurs qui se sont occupés du métabolisme de l'étain ont utilisé pour le dosage de cet élément des méthodes très différentes avec plus ou moins de bonheur.

Il était de toute nécessité pour notre travail de posséder une méthode de dosage de l'étain applicable à la biologie.

Les méthodes de dosages utilisables dans ce genre de recherche peuvent se diviser en deux groupes principaux :

- Les méthodes physiques,
- Les méthodes chimiques.

1. -- LES MÉTHODES PHYSIQUES

L'emploi des méthodes physiques dans la recherche et le dosage de l'étain en biologie sont relativement récentes.

Trois groupes de méthodes ont été utilisés :

A. — Spectrographie.

La spectrographie, qu'elle soit pratiquée en lumière visible ou dans l'infra rouge et l'ultra violet, est une méthode ultra sensible et, d'autre part, spécifique. Elle permet de déceler les métaux à l'état de traces, en opérant sur de petits échantillons ; enfin, elle a l'avantage de laisser un témoin, la plaque photographique, qui peut être étudiée à loisir.

Il semble que c'est ZBINDEN [290], dans une thèse soutenue en 1930, qui le premier ait utilisé cette méthode pour détecter l'étain dans un matériel biologique. BERTRAND et CIUREA [17] ont également employé la spectrographie dans leur détermination de l'étain normal chez les mammifères.

Par la suite, la méthode spectrographique a été utilisée pour la recherche et le dosage de l'étain en biologie par BOYD et DE (1933) [24], SCOTT et MILLEN (1936) [237], ESSER (1936) [94], KEHOE, CHOLAK et STORY (1940) [137, 54], VOINAR (1949) [274], SANTOS RUIZ (1952) [231], NAOICHI-OHTA (1953) [194], KOCH (1956) [150].

C'est également la méthode spectrographique qui a permis à DREA [86] et à BOROVIK [21] de montrer que l'étain entrain dans la composition oligo-élémentaire du lait ; enfin, BOROVIK et BOROVIK-ROMANOVA [22] ont pu, grâce à la spectrographie, déceler la présence constante de l'étain chez certains insectes, c'est dire l'extraordinaire sensibilité de la méthode.

B. — Polarographie.

On sait que la méthode polarographique de HEYROVSKY est une méthode d'analyse électro-chimique basée sur l'interprétation des courbes courant-tension obtenues par électrolyse, entre une électrode

polarisable à goutte de mercure et une électrode non polarisable constituée par une large surface de mercure. Chaque ion possède une tension de décharge qui est caractéristique de celui-ci.

L'interprétation des courbes courant-tension permet l'analyse qualitative et quantitative de la solution électrolysée.

Les avantages de cette technique sont nombreux : rapidité, précision, sensibilité d'opérer sur un volume de matière réduit, de doser simultanément plusieurs ions et surtout de répéter plusieurs fois l'analyse du même échantillon sans l'altérer.

Son application à la biologie [273] a été réalisée dès 1936 par TESINGER pour le dosage du plomb dans le sang.

En ce qui concerne l'étain, des techniques polarographiques pour la recherche et le dosage de celui-ci dans les matériaux biologiques ont été indiquées par GODAR et ALEXANDER (1946) [110], CIELESZKY et LINDNER (1951) [56] DE Wael (1954) [81]. Récemment TOROPOVA et SAIKINA [259] ont utilisé la méthode polarographique pour le dosage des molécules de certains composés organiques de l'étain.

Notons enfin que STONER, BARNES et DUFF [253] ont utilisé la méthode polarographique pour suivre le métabolisme de l'étain au cours de leurs études sur la toxicité des composés alkylés de l'étain. La sensibilité de la méthode semble pouvoir atteindre des concentrations en étain inférieures au demi-microgramme par millilitre.

C. — Radioactivité.

On connaît les immenses progrès qu'on fait réaliser à la biologie, ces dernières années, l'usage des radioisotopes. Cette méthode est certainement une des meilleures utilisables pour suivre le métabolisme d'un élément dans un organisme vivant.

Actuellement, seul le radioisotope $^{113}_{50}\text{Sn}$ a été utilisé par CAUJOLLE et ses collaborateurs [41, 42] pour suivre le métabolisme du tétraéthylétain et du tétraamylétain marqués.

Conclusions.

Les méthodes physiques sont certainement les méthodes de choix dans la détection et le dosage de l'étain en biochimie et en toxicologie, mais elles nécessitent tout un appareillage coûteux qu'il ne nous était pas possible d'envisager pour le moment.

Nous avons donc dû utiliser une méthode chimique.

II. — LES MÉTHODES CHIMIQUES

Les chimistes disposent de nombreuses méthodes pour rechercher et doser l'étain en analyse courante ; mais lorsqu'il s'agit d'adapter ces méthodes à la biochimie et à la toxicologie, très peu sont utilisables.

En effet, deux qualités importantes sont alors exigées : d'une part la sensibilité, d'autre part la spécificité. Ces deux qualités se trouvent, malheureusement, très rarement réunies.

Trois types de méthodes ont été utilisés pour le dosage de l'étain dans un matériau biologique.

A. — Gravimétrie.

Les méthodes pondérales sont toutes basées sur le même principe, seule la méthode de séparation préalable varie ; l'étain traité par NO_3H donne un corps blanc insoluble, l'acide métastannique de formule $\text{Sn}_5\text{O}_{15}\text{H}_{10}$. Cet acide insoluble recueilli sur un filtre, lavé, séché, puis calciné, se transforme en SnO_2 que l'on pèse. Cette manière de procéder, qui est excellente en macroanalyse, expose à des erreurs par excès très importantes en toxicologie ; car il faudrait être absolument certain que la pesée terminale ne contient que de l'étain.

MISK [188], utilisant la méthode pondérale pour la détermination de l'étain normal chez l'homme, en avait conclu que des quantités allant de 0,003 g par kg dans le rein à plus de 0,150 g dans le foie, n'étaient pas excessives.

On sait que ces chiffres ont été très sévèrement critiqués par Gabriel BERTRAND [17], qui ne reconnaît même pas une valeur qualitative aux analyses de MISK.

B. — Volumétrie.

Ces méthodes reposent sur les propriétés réductrices des composés stanneux et conviennent très bien pour des quantités assez importantes d'étain (voir thèse de DEQUINT [73]), mais elles semblent hasardeuses en biochimie, où un grand nombre de composés risquent d'intervenir dans les phénomènes d'oxydo-réduction. Aussi, bien que certains auteurs comme HÖLTJE [131], SZCZEPANSKI et POMORSKA [255], aient utilisé ce genre de méthode pour doser l'étain dans des matériaux biologiques, nous ne nous sommes pas attardé sur ces méthodes.

C. — Colorimétrie.

Ces méthodes peuvent se diviser en deux groupes :

1° *Réactions colorimétriques d'oxydo-réduction.* — Dans ce groupe on trouve de nombreuses réactions (voir thèse de LOZÈ [174]), basées sur l'action réductrice de l'ion stanneux vis-à-vis d'un réactif minéral, mais très peu sont adaptables à un dosage quantitatif. La réaction de STRAFFORD [254] à l'acide phosphomolybdique qui permet un dosage, semble avoir été la plus utilisée des méthodes de ce groupe [161]. Sa sensibilité ne dépasse pas 20 µg par millilitre.

L'action réductrice de l'ion stanneux sur des réactifs organiques a également été utilisée pour la recherche de l'étain. C'est dans ce groupe que l'on trouve l'excellente réaction à la cacothéline [66, 89, 112]. Cette réaction est en effet très sensible (0,5 µg par ml), mais malheureusement la réoxydation rapide à l'air du réactif empêche son emploi en analyse quantitative.

Toutes les réactions de ce groupe ne sont pas spécifiques et sujettes aux mêmes inconvénients que les méthodes volumétriques.

2° *Formation de complexes organiques.* — Dans les réactions de ce groupe, l'étain rentre directement en combinaison avec une molécule organique pour donner un complexe coloré.

Seule la réaction de l'étain avec le méthyl-1-dimercapto-3-4-benzène, qui donne lieu à la formation d'un complexe rouge, peut être retenue dans ce groupe de réactions.

Tous les auteurs qui se sont occupés du microdosage de l'étain depuis la découverte de cette réaction par CLARK [57, 58] en 1936 semblent unanimes pour la louer.

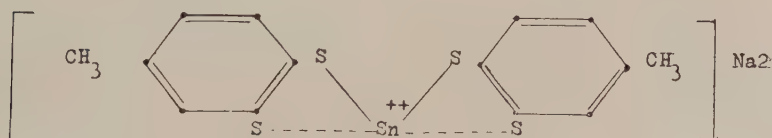
D'autre part, la spécificité et la sensibilité de cette réaction l'ont fait utiliser par de nombreux auteurs pour des dosages de l'étain dans un matériau biologique : enfin, cette réaction a été conseillée pour rechercher et doser l'étain en toxicologie par l'éminent toxicologue L. TRUFFERT [262].

Toutes ces considérations nous ont conduit à adopter la méthode au toluène-dithiol qui, à l'heure actuelle, est certainement la meilleure microméthode chimique de dosage de l'étain.

III. - LA MÉTHODE AU TOLUÈNE-DITHIOL

Les ortho-dithiol et principalement le méthyl-1-dimercapto-3-4-benzène, commercialisé sous le nom de Dithiol, forment avec beaucoup de métaux lourds des mercaptides insolubles. Ces mercaptides sont, pour la plupart, très fortement colorés. Les complexes formés avec le toluène-dithiol et l'argent, le mercure, le cadmium, l'arsenic, l'antimoine, le plomb, sont diversement colorés en jaune ; avec le cuivre, le cobalt, le fer et le nickel noir, le molybdène, le tungstène, le rhenium vert, avec l'étain et le bismuth respectivement rouge magenta et rouge brique.

MILLS et CLARK [186] attribuent la structure suivante à ces complexes :



Le Réactif.

Le dithiol (*) est une poudre blanche fondant à 31°, qui tend à se liquéfier et à se décomposer rapidement à l'air. Le réactif est livré en ampoules scellées, la quantité nécessaire est rapidement prélevée et l'ampoule immédiatement rescellée.

On prépare alors la solution suivante :

Dithiol	0,1 g
Acide thioglycolique	0,3 g
Soude caustique R. P.	0,5 g
Eau bidistillée	50 g

Lorsque le réactif est bon, cette solution doit être *incolore*. Elle se colore par la suite peu à peu en jaune et perd de sa sensibilité. Elle doit être rejetée dès qu'un louche blanc apparaît au sein du liquide. Conservé à la glacière en flacon soigneusement bouché, enveloppé de papier noir, nous avons remarqué que le réactif ainsi préparé était utilisable cinq à six jours, avec à peu près la même sensibilité.

L'acide thioglycolique joue un double rôle par son pouvoir réducteur ; il assure une meilleure conservation du réactif et amène rapidement l'ion stannique à l'état stanneux ; c'est en effet avec l'étain II que le dithiol forme le complexe rouge caractéristique. En l'absence d'acide thioglycolique, l'ion stannique est réduit plus ou moins complètement par le mercaptan, qui donne dans ces conditions une réaction beaucoup moins sensible et plus longue à se manifester.

(*) Nous avons utilisé le Dithiol fabriqué par la firme anglaise Hopkin et Williams, Chadwell Heath, Essex, Angleterre.

Dosage colorimétrique de l'étain.

Une solution étalon d'étain est préparée en dissolvant soit de l'étain métallique pur en grenaille, soit du Cl_2Sn , 2OH_2 dans du ClH concentré de manière à avoir une concentration de 1 mg de Sn par ml. Cette solution-mère doit contenir également 0,5 % d'acide thioglycolique. Elle se conserve indéfiniment.

Au moment de l'emploi, la solution mère est diluée avec de l'eau bidistillée et de l'acide thioglycolique 0,5 % de telle sorte que 1 ml contienne 0,01 mg Sn.

A partir de la solution précédente, on prépare une gamme d'échantillons sur 5 ou 10 ml suivant les besoins contenant de 2 à 60 μg de Sn par ml.

La solution d'étain et l'eau bidistillée nécessaire sont ajoutées à l'aide de microburettes.

On ajoute ensuite à chaque terme 0,5 ml de dithiol, 0,5 ml de ClH concentré et une à deux gouttes d'acide thioglycolique.

Les tubes, placés dans un panier métallique, sont immédiatement portés dans l'eau bouillante 15 secondes. La réaction a lieu en milieu fortement acide (jusqu'à 15 % de ClH) ; bien que le réactif soit précipité en milieu acide, le trouble produit ne gêne pas la caractérisation de l'étain.

En présence de cet ion, une coloration rouge apparaît. Cette coloration est due à un fin précipité qui reste en suspension. L'examen de la teinte doit donc se faire obligatoirement en lumière réfléchie.

Divers procédés ont été essayés pour permettre un dosage avec un photolorimètre [58, 97, 140]. La couleur rouge est en effet extractible par quelques solvants comme l'acétate d'amyl, mais une légère couleur jaune se produit presque toujours avec les divers solvants organiques utilisables et gêne le dosage en lumière transmise.

Récemment un dosage photolorimétrique a été rendu possible par l'adjonction de Teepol X [283]. Toutefois, RIDDETT [219] fait remarquer que la méthode visuelle est supérieure pour estimer les faibles concentrations en étain de la partie basse de la gamme. Du reste le photolorimètre que nous possédions, manquant de sensibilité, nous avons dû obligatoirement avoir recours à la méthode visuelle. L'œil inaccoutumé détecle très bien des différences de 3 μ g et avec un peu d'entraînement on arrive à distinguer des différences de 2 μ g.

Application de la méthode à un dosage bio-chimique.

Le dithiol ne permet pas de rechercher l'étain en solution primitive. Aussi après destruction de la matière organique il faut avoir recours à une méthode de séparation.

SCHWAIBOLD et coll. [235] et LAW [165] séparent l'étain par distillation sous forme de bromure ; DE GIACOMI [71], SEIFTER et RAMBOUSEK [240] par précipitation à l'état de sulfure ; STONE [252] et DICKINSON [82] font appel à la minéralisation par voie sèche suivie de la fusion au cyanure de potassium. Le fer étant ainsi éliminé, ils se débarrassent du cuivre en l'extrayant de la solution au moyen de diéthyl-dithio-carbamate de sodium.

Enfin, CHEFTEL, CUSTOT et NOWAK [53], après minéralisation nitrosulfurique, éliminent le cuivre par le dithizone et le fer en opérant à chaud. La réaction fer-dithiol n'ayant pas lieu à chaud, d'après ces auteurs.

Cette dernière technique est évidemment la plus séduisante quant à la rapidité. Toutefois son utilisation nous a conduit à des erreurs, la coloration rose finale n'étant plus dans le même ton que celle

de la gamme même lorsque cette dernière est préparée en milieu sulfurique. Pourtant la méthode est satisfaisante lorsque les quantités de matières organiques détruites sont peu importantes. Elle convient très bien pour des microdosages d'étain dans de petites quantités d'urine.

Nous avons surtout employé cette méthode pour la vérification des dosages des composés de l'étain utilisés par nous.

La technique qui nous a paru la plus simple et la plus convenable pour notre travail, est celle utilisée par SEIFTER et RAMBOUSEK [240] et GALAN-GOMEZ [105]. Nous l'avons donc adoptée avec quelques modifications de détails.

Technique.

Un tissu frais de 5 à 200 g est dissout dans une quantité minimum de NO_3H pur, évaporé jusqu'à siccité et placé dans un four à moufle à 500° jusqu'à destruction de la matière organique ; pour des quantités dépassant 60 g il faut environ de dix à seize heures.

Les cendres sont dissoutes dans 5 ml de SO_4H_2 pur concentré et l'on procède alors à une classique destruction sulfonitrique. Nous avons d'ailleurs adopté directement la méthode sulfonitrique toutes les fois où le poids de matière organique à détruire ne dépassait pas 10 g, ceci afin d'éviter qu'une ébullition prolongée avec l'acide nitrique transforme l'étain en acide métastannique insoluble dans presque tous les réactifs.

Lorsqu'on a obtenu un liquide incolore et limpide on termine par une double évaporation, jusqu'à fumée blanche, de façon à éliminer tout l'acide nitrique. Ce point est très important, car l'acide nitrique risquerait d'oxyder l'acide thioglycolique.

Après refroidissement, le mélange est neutralisé avec l'ammoniaque dilué à 100 ml et acidifié avec 1,5 à 2 ml de ClH concentré, quantité nécessaire pour amener le pH aux environs de 1. On fait alors passer l'hydrogène sulfuré pendant une heure et demie.

Le précipité est recueilli sur un filtre de Gooch. Le vase à précipité est alors rincé avec 30 ml de soude chaude à 10 % puis rincé plusieurs fois à l'eau distillée. Chaque rinçage est passé à travers le filtre. On verse ensuite de l'acide chlorhydrique jusqu'à ce que le filtrat soit acide au tournesol.

Le volume final du filtrat est ajusté alors par évaporation ou dilution pour qu'il contienne pas moins de 0,5 μg et pas plus de 100 μg de Sn par millilitre.

A une partie aliquote de 5 à 10 ml placée dans un tube à essai on ajoute 0,5 de ClH concentré, 0,5 de dithiol et 2 gouttes d'acide thioglycolique. On porte dans l'eau bouillante 15 secondes et on compare à la gamme traitée de la même manière.

Vérification expérimentale de la méthode.

1° *Vérification à blanc.*

Nous avons tout d'abord préalablement vérifié que le matériel d'analyse lui-même ne risquait pas d'introduire des erreurs.

Nous avons donc effectué une série d'expériences à blanc. Ces essais nous ont montré que ni le matériel ni les réactifs n'apportaient des quantités d'étain « colorimétrables » en fin d'analyse.

Nous avons ensuite essayé de déterminer si la méthode était capable de déceler l'étain normal dans le matériel biologique sur lequel nous devons opérer, c'est-à-dire le rat, le lapin et chez l'homme : le sang, l'urine, la bile et les fèces.

Rats : aucune trace d'étain n'a été trouvée dans les organes examinés (foie, reins, rate, sang, cerveau, intestin).

Lapins : une première série de dosages effectués sur un lapin de 2,400 kg au début de nos recherches avec la méthode de CHEFTEL et coll. [53] nous avait permis de déceler des quantités appréciables d'étain dans le foie et les reins, des traces dans la rate et le cerveau. Toutefois, le manque d'habitude dans la pratique du dosage nous avait certainement conduit à une erreur, car une deuxième série de dosages effectués sur deux lapins de poids presque identique (2,500 kg), selon la méthode de SEIFTER et RAMBOUSEK, ne nous a pas permis de trouver d'étain dans les organes examinés (foie, reins, cerveau, sang, intestin, poumons).

Hommes : nous avons effectué plusieurs dosages sur du sang (50 ml), de l'urine (100 ml), de la bile (50 ml), des matières fécales (50 g) sans jamais trouver aucune trace d'étain.

2° *Vérification in vitro.*

Dans une deuxième série d'essais, nous avons ajouté à du sang, à de l'urine et à divers organes des quantités d'étain sous forme d'étain minéral (Cl_2Sn , 2OH_2) et d'étain organique (dilaurate d'étain dibutyle).

Nous avons retrouvé à peu près les mêmes chiffres de sensibilité que ceux indiqués par SEIFTER et RAMBOUSEK.

De 80 μg à 1 mg les quantités d'étain retrouvées sont complètes. De 40 à 80 μg les quantités d'étain retrouvées sont de 90 à 95 %. De 5 à 30 μg on ne retrouve que 50 à 60 % des quantités ajoutées.

La méthode n'a donc qu'une signification qualitative si l'échantillon contient moins de 40 μg d'étain.

3^o *Vérification in vivo.*

Afin de nous faire une idée de la précision d'une part et de la sensibilité d'autre part, de la méthode chimique de SEIFTER et RAMBOUSEK utilisée par nous, nous avons fait vérifier quelques-uns de nos résultats par la méthode polarographique (*).

Cette vérification a porté sur la détermination de la stannémie chez l'homme après absorption d'une dose fixe d'oxyde stanneux anhydre.

La comparaison des chiffres obtenus nous a montré que les deux méthodes concordaient d'une façon très satisfaisante avec, il faut bien le reconnaître, une sensibilité bien supérieure dans la cas de la méthode polarographique.

Conclusion.

La méthode au toluène-dithiol de SEIFTER et RAMBOUSEK est donc suffisamment convenable pour que nous puissions l'utiliser dans nos recherches, quoiqu'étant nettement moins sensible que la méthode polarographique et surtout beaucoup plus longue. Toutefois, elle a l'avantage d'être relativement simple et peu coûteuse malgré le prix assez élevé du réactif, ce dernier étant utilisé en très petite quantité.

Il serait peut-être possible d'augmenter la sensibilité de la méthode en utilisant comme mode de séparation la chromatographie sur papier ; plusieurs techniques ont été indiquées récemment par ROMMINGER [220], POHM et WICHL [210], KOLIER et RIBAUDO [153].

Peut-être existe-t-il dans ce domaine une méthode très sensible de détection de l'étain en biologie.

(*) Nous remercions très vivement M. le Docteur H.B. STONER, du Toxicology Researchs Unit (G.-B.), qui a bien voulu aimablement effectuer les dosages par la méthode polarographique.

CHAPITRE III

ETUDE EXPÉRIMENTALE DU POUVOIR ANTHELMINTHIQUE DE L'ÉTAIN

LES MÉTHODES BIOLOGIQUES D'ESSAI DES ANTHELMINTHIQUES

Généralités.

Il est bien évident qu'à une époque où la notion de mesure et la rigueur scientifique gagnent tous les domaines, il n'est plus concevable qu'on puisse administrer des médicaments « aussi anodins soient-ils » sans avoir une idée objective de leur action.

Le domaine des anthelminthiques ne pouvait échapper à cette règle.

On sait qu'on appelle « anthelminthiques les médicaments destinés à lutter contre les parasitoses dues à différents animaux improprement groupés sous le terme générique de vers ».

R. CAVIER [47] a défini les qualités que doit posséder un bon anthelminthique :

- 1° Il doit atteindre le lieu d'habitat du parasite et pour cela résister à la destruction rapide dans l'organisme du porteur.
- 2° Il doit demeurer efficace en présence du contenu intestinal ou des humeurs de l'hôte suivant la localisation du parasite.
- 3° Il doit pénétrer dans le corps du parasite et atteindre ses organes vitaux.
- 4° Il doit détruire ce parasite ou en provoquer l'expulsion sans exercer d'effet nocif sur l'hôte, c'est-à-dire qu'il doit exister une marge de sécurité suffisante entre la dose thérapeutique et la dose toxique.

On devra donc vérifier dans quelle mesure ces diverses qualités sont remplies en s'appuyant sur des méthodes biologiques et chimiques qui permettront une conclusion quant à la valeur intrinsèque du médicament considéré.

Nous avons énuméré au chapitre II les méthodes de dosages susceptibles d'être utilisées pour suivre le métabolisme de l'étain et nous avons décrit la méthode que nous utiliserons dans ce but.

Ajoutons que très récemment MM. KHAU VAN KIEN et THAI-TUONG [145, 146, 147, 148] ont mis au point des méthodes histochimiques de détection de l'étain dans les tissus qui pourront permettre de localiser et de suivre la pénétration de l'étain dans les cellules des helminthes.

En ce qui concerne l'évaluation de l'activité du pouvoir anthelminthique, l'helminthologiste dispose d'un très grand nombre de méthodes. Aucune n'est pleinement satisfaisante. En effet, l'extrapolation à l'homme des résultats obtenus chez les animaux de laboratoire, naturellement ou expérimentalement infectés, sont toujours limités, d'une part, par la spécificité parasitaire, d'autre part, par les différences de sensibilité des hôtes pour un agent chimique déterminé.

On devra donc autant que possible avoir recours à des mammifères infectés avec des parasites aussi voisins que possible du parasite humain.

Nous n'avons pas l'intention de développer ici les diverses méthodes proposées pour l'essai des anthelminthiques. Cette question a été très bien traitée par M. le Professeur R. CAVIER [47, 48, 49] et dans les thèses de deux de ses élèves, M^{me} DEBELMAS-LORENTZ [69] et M. GAULIN [107].

Parmi les très nombreuses méthodes décrites par ces auteurs, nous avons choisi cinq tests qui sont employés aujourd'hui d'une manière courante dans les laboratoires de parasitologie.

Description des méthodes utilisées pour nos recherches.

Généralement l'essai de l'activité anthelminthique d'un médicament comporte trois stades :

- essais *in vitro*,
- essais *in vivo*,
- essais cliniques.

— Essais *in vitro* :

Ces méthodes peuvent avoir une certaine valeur soit comme test d'orientation ou de sondage d'activité, soit surtout comme étude du mode d'action de ces médicaments. Nous avons limité ces essais au test préconisé par DESCHIENS (*) [75, 76] sur *Rhabditis macrocerca*. Ce *Rhabditis* est particulièrement résistant à l'action des anthelminthiques et peu sensible aux variations de pH. Il se cultive facilement sur

(*) Nous avons particulièrement à cœur de remercier M. le Professeur DESCHIENS, chef de service à l'Institut Pasteur, qui a bien voulu nous envoyer des échantillons de la souche de *Rhabditis macrocerca*.

des milieux stériles à base de « crottes » de lapin. On plonge une parcelle de la coproculture dans une solution ou une suspension du produit à essayer. Quand le produit est actif, les rhabditis sont tués en un temps plus ou moins long, temps qui est fonction de l'activité du produit, de sa concentration, de son mode d'action.

DESCHIENS considère le test comme positif lorsque les rhabditis sont tués dans un temps inférieur à soixante-douze heures.

La durée de survie est d'ailleurs souvent difficile à définir car on ne peut pas toujours distinguer avec certitude le début de la paralysie et la mort effective, d'autre part, il arrive assez fréquemment que quelques vers présentent une résistance vis-à-vis du produit, différente de celle de la majorité des individus de la culture, et l'on peut les voir s'agiter assez longtemps après la mort apparente des autres » (DEBELMAS).

Afin d'obvier en partie à cet inconvénient les temps de survie maximum sont une moyenne portant sur 10 tests. D'autre part nous pensons avec DEBELMAS (*) que le temps de survie, pour un test positif, adopté par DESCHIENS (soixante-douze heures) devrait être raccourci. Nous considérons qu'un temps de survie supérieur à vingt-quatre heures présente peu d'intérêt.

Les temps de survie témoins sont les suivants :

- 1^o Dans l'eau distillée : de douze à dix-huit jours.
- 2^o La plupart des composés essayés étant insolubles, la coproculture était plongée dans une suspension constituée par un mélange de sirop simple et de gomme arabique.

(*) Nous remercions très vivement M^{me} DEBELMAS-LOZENTZ pour les nombreux renseignements qu'elle nous a si obligeamment donnés.

Le temps de survie dans cette émulsion très épaisse était d'environ quatre jours.

— *Essais in vivo* :

L'essai de l'activité sur les Nématodes a été conduit :

a) sur la souris blanche parasitée par *Syphacia obvelata* et *Aspicularis tetraptera* ;

b) sur le rat blanc parasité par *Nippostrongylus muris* [281].

L'essai de l'activité sur les Cestodes a été fait :

a) sur la souris blanche parasitée par *Hymenolepis fraterna* ;

b) sur le rat blanc parasité par *Hymenolepis fraterna*.

Nous avons utilisé la technique de DESCHIENS [75, 76], dans laquelle on tient compte du pourcentage d'animaux déparasités après autopsie, pratiquée immédiatement à la fin du traitement. Il est évident que le taux de déparasitation obtenu a d'autant plus de valeur que le nombre d'animaux mis en expérience est élevé. Pour les souris, les essais ont été pratiqués sur des lots de 10 ; pour les rats, nous avons dû malheureusement réduire ce nombre à 5. Ce qui évidemment diminue considérablement la valeur des pourcentages de déparasitation obtenus.

Les souris et les rats parasités recevaient une injection intra-stomacale par jour du composé essayé pendant un temps plus ou moins long. (Le temps de référence du traitement a généralement été de cinq jours pour les composés minéraux et de trois jours pour les composés organiques).

Les produits étaient administrés à l'aide d'une très fine sonde, sous le volume uniforme de 0,5 ml pour les souris et de 1 ml pour les rats, en solution

aqueuse pour les produits solubles et en suspension dans un mélange de gomme et de sirop simple pour les produits insolubles (ce mélange a été préalablement reconnu comme n'ayant aucune action dans la déparasitation des animaux).

Tous les animaux étaient sacrifiés vingt-quatre heures après l'injection de la dernière dose.

L'intestin des souris et des rats était dilacéré et examiné dans une boîte de Pétri sur fond noir, d'abord à l'œil nu, puis à la loupe binoculaire afin de constater la présence ou l'absence des parasites. Enfin, chez le rat, on prélevait également le foie, les reins, le cerveau, la rate et le sang, pour les soumettre à l'examen chimique. Cette étude chimique a été complétée chez le lapin.

Les quantités d'étain trouvées dans les divers organes des animaux traités sont exprimées en microgrammes d'étain (abréviation μ g) par gramme de tissus frais, pour les viscères, et en microgrammes d'étain par millilitre pour les humeurs, sang, urine, bile.

— Essais cliniques :

Ces essais ont surtout eu pour but de préciser la valeur des préparations habituellement utilisées. La difficulté dans la certitude de la guérison provenant du fait que pour le tænia le scolex n'est pratiquement jamais éliminé, le vers étant expulsé partiellement digéré. Il est donc nécessaire d'attendre un certain temps avant de pouvoir affirmer la guérison.

Nous avons essayé d'obvier à cet inconvénient en pratiquant, toutes les fois où cela a été possible, une formule leucocytaire avant et après l'expulsion du tænia. L'éosinophilie est généralement faible chez les porteurs de tænia, 9 à 14 % ; le retour à

la normale quelques jours après la fin du traitement pourrait peut-être alors indiquer une expulsion définitive du tænia.

Ces essais ont été complétés par une série de dosages de l'étain dans le sang, l'urine et la bile des malades chez qui il nous a été possible de pratiquer un prélèvement.

PREMIÈRE PARTIE

ÉTUDE DE L'ACTIVITÉ ANTHELMINTHIQUE DES COMPOSÉS MINÉRAUX DE L'ÉTAIN

L'emploi de l'étain comme anthelminthique ne put se généraliser qu'à partir du jour où, d'une part, on sut préparer un étain absolument pur et, d'autre part, lorsque l'inocuité de l'étain lui-même fut clairement démontrée.

Aussi, bien que certains auteurs (ALSTON 1742 [4], RICHTER 1829 [218]) l'aient utilisé depuis PARACELSE (1589) avec des succès divers son usage tomba peu à peu dans l'oubli.

Nous avons vu au chapitre I les sévères critiques qu'adressa BRERA (1804) [25] au traitement des « verminoses » par l'étain.

La préparation de l'étain par électrolyse devait permettre d'obtenir un étain rigoureusement exempt de plomb et des autres impuretés habituelles. Les travaux de WHITE 1881 [279] et de UNGAR et BÖDLAENDER (1886) [263] démontrèrent la très faible toxicité des composés minéraux insolubles de l'étain. En 1889, DOMMES [85] essaya de nouveau le traitement du ténia par de la poudre d'étain préparée par électrolyse et n'eut qu'à s'en féliciter, aussi bien pour les résultats obtenus que pour l'inocuité du médicament.

Par la suite la commodité du traitement, qui ne nécessite ni diète ni purge, favorisa son expansion et successivement DOCHEVSKII [83], DECHOOSKY [70], DELEKTORSKII [72], FEDOROV [98], LEPINAY [169], SEL-LIER [242], publièrent les résultats excellents obtenus en traitant les tœniasis de l'homme et du chien par l'étain.

Toutefois, si tous les auteurs semblaient dorénavant bien d'accord quant à l'inocuité du traitement, il n'en était pas de même en ce qui concerne la valeur anthelminthique de l'étain.

En 1939, un article publié par le *Journal of American Medical Association* [6], dénie toute valeur anthelminthique aux préparations à base d'étain.

En 1941, GUTHERIE et HARWOOD [114] étudièrent l'action anthelminthique de quelques composés minéraux de l'étain sur les oiseaux de basse-cour et principalement sur la poule parasitée expérimentalement par *Raillietina cesticillus*, et concluent que les préparations d'étain employées seules ont une valeur anthelminthique basse.

Mais en France, où depuis les travaux de FROUIN et GRÉGOIRE [102] il existait un assez grand nombre de spécialités antistaphylococciques à base d'étain, de nombreux malades atteints de furonculose et se traitant par l'étain éliminèrent des tœnias. Ce fait engagea plusieurs auteurs à préconiser ces préparations à base d'étain contre le tœnia et successivement MONTEL [189], BRUMPT [28], LE GAC [167], HARANT et CARON [122] rapportèrent les résultats excellents obtenus avec ce traitement.

Plus récemment (1951), DESCHIENS [77], puis MAUZE ARNAUD [182] et BELLON [16] ont étendu le traitement par l'étain à la bilharziose. Les résultats sont favorables dans le cas de *Schistosoma mansoni* et peu convaincants dans celui de *Schistosoma haematobium*.

Si l'on se rapporte à la littérature, il semble donc bien que l'étain possède une certaine activité anthelminthique vis-à-vis des Cestodes intestinaux. Mais il n'existe aucune étude expérimentale sur l'animal parasité si l'on met à part celle de GUTHERIE et HARWOOD [114]. Ces essais ont d'ailleurs été pratiqués uniquement sur les oiseaux, dont la sensibilité des parasites aussi bien que celle des hôtes peut être très différente de celle des mammifères.

Quant aux parasitoses extra-intestinales, l'action possible de l'étain est étroitement liée à la résorption par l'intestin des composés utilisés. Nous avons donc effectué toute une série de dosages dans le double but de déterminer :

1° Quel serait le composé le moins absorbé par l'intestin. Ce composé devenant, à activité égale avec d'autres mieux résorbés, celui qui conviendrait le mieux au traitement des helminthiases intestinales.

2° Quel serait le composé le mieux résorbé par l'intestin.

Les conclusions tirées de ces derniers dosages permettront ainsi d'aborder convenablement une expérimentation future sur les helminthiases extra-intestinales.

Les composés minéraux suivant ont été essayés :

Etain métallique en poudre (X).

Oxyde stanneux anhydre (Y).

Oxyde stanneux hydraté (Z).

Stannoxyde (W).

Mélange à parties égales d'étain métallique et d'oxyde stanneux hydraté (X, Z).

(X) Préparé par nous suivant le procédé de la pharmacopée espagnole (Codex, 1886).

(Y) Produits Rhône-Poulenc.

(Z) Préparé par nous. Voir Chimie minérale de Pascal, Masson, éditeur, 1933, tome IX, p. 48.

(W) Dus à la complaisance des Laboratoires Robert et Carrière.

Stannoxyd soluble (W).

Acide métastannique (Y).

Notre plan d'étude pour chaque composé a été le suivant :

a) essais *in vitro* sur *Rhabditis macrocerca* ;

b) essais sur la souris :

1° Nématodes : *Syphacia obvelata* et *Aspicularis tetraptera*.

2° Cestodes : *Hymenolepis fraterna*.

c) essais sur le rat :

1° Nématodes : *Nippostrongylus muris*.

2° Cestodes : *Hymenolepis fraterna*.

d) absorption intestinale de l'étain chez le rat ;

e) absorption intestinale de l'étain chez le lapin.

La première partie de ce chapitre étant consacrée à l'étude des composés minéraux actuellement les seuls utilisables en thérapeutique humaine, nous avons donné à la fin de cette partie les résultats des essais cliniques effectués avec les préparations minérales classiques du commerce.

A. — ÉTAI N MÉTALLIQUE EN POUDRE

Sn

P.M. 118.70

a) Test *Rhabditis* :

concentration 1/1000 : test négatif,

concentration 1/100 : temps de survie supérieur à quarante-huit heures.

b) Essais *in vivo* sur la souris :

1° Nématodes : 10 souris parasitées par *Syphacia obvelata* et *Aspicularis tetraptera* reçoivent 100 mg/kg par jour, pendant cinq jours : toutes les souris sont encore parasitées à la fin du traitement.

2° Cestodes : 10 souris parasitées par *Hymenolepis fraterna* reçoivent la même dose pendant cinq jours : cinq souris sont déparasitées. Le taux de déparasitation est donc de 50 %.

c) Essais *in vivo* chez le rat :

Cinq rats, parasités par *Hymenolepis fraterna*, reçoivent 150 mg/kg par jour pendant cinq jours. Trois rats sont déparasités.

d) Absorption intestinale de la poudre d'étain chez le rat.

Les organes des rats précédents ont été prélevés à la fin du traitement et soumis à l'examen chimique suivant la méthode que nous avons indiquée au chapitre II.

Les résultats que nous donnons pour les rats représentent la moyenne des résultats obtenus chez trois rats.

Dans l'estomac et l'intestin nous avons trouvé beaucoup d'étain, pour les autres organes les résultats sont donnés dans le tableau n° 3.

TABLEAU N° 3

Etain en poudre

Concentration de l'étain dans quelques organes du rat

Organes :	foie	reins	rate	cerveau	sang
Sn trouvé en µg/g-ml de tissus frais	14,8	26,2	traces	néant	néant

e) Absorption intestinale de la poudre d'étain chez le lapin.

Un lapin (poids : 2,800 kg) reçoit pendant huit jours, par voie orale, 0,5 g/kg et par jour de poudre d'étain.

L'animal est sacrifié le neuvième jour. L'estomac et l'intestin contenaient des quantités considérables d'étain. Les quantités d'étain retrouvées dans les autres organes sont données dans le tableau n° 4.

TABLEAU N° 4

Etain en poudre
Concentration de l'étain dans quelques organes
du lapin

Organes :	foie	reins	rate	cerveau	sang	urine de la vessie	bile de la vésic.
Sn trouvé en µg/g-ml de tissus frais	51,4	36,8	traces	néant	3,3	18	traces

B. — OXYDE STANNEUX ANHYDRE

OSn P.M. 134.70 Sn : 88,11 %

a) Test *Rhabditis* :

Concentration de 1/1000 : temps de survie supérieur à quarante-huit heures.

Concentration de 1/100 : après quarante-huit heures tous les vers s'agitent normalement et ne semblent pas du tout incommodés par l'oxyde stanneux.

b) Essais *in vivo* sur la souris :

1° Nématodes : dix souris reçoivent 100 mg/kg par jour pendant cinq jours : à l'autopsie, toutes les souris sont positives.

2° Cestodes : dix souris reçoivent 100 mg/kg par jour pendant cinq jours : à l'autopsie sept souris sont déparasitées ; le taux de déparasitation est donc de 70 %.

c) Essais *in vivo* sur le rat :

1° Nématodes : cinq rats parasités par *Nippostrongylus muris* reçoivent 150 mg/kg par jour pendant cinq jours ; à l'autopsie, tous les rats sont encore parasités.

2° Cestodes : cinq rats parasités par *Hymenolepis fraterna* reçoivent 150 mg/kg par jour pendant cinq jours : quatre rats sont déparasités.

d) Absorption intestinale de l'oxyde stanneux chez le rat :

A l'examen chimique, en fin de traitement, nous avons trouvé beaucoup d'étain dans l'estomac, dans les excréments et le contenu intestinal. Le tableau n° 5 indique les quantités d'étain trouvées dans les autres organes.

TABLEAU N° 5

Oxyde stanneux anhydre

*Concentration de l'étain dans quelques organes du rat
(moyenne sur cinq rats)*

Organes :	foie	reins	rate	cerveau	sang
Sn trouvé en µg/g-ml de tissus frais	19,4	29,8	traces	néant	néant

e) Absorption intestinale de l'oxyde stanneux chez le lapin :

Un lapin (poids : 2,650 kg) reçoit pendant huit jours, par voie orale, 0,5 g/kg par jour d'oxyde stanneux. L'animal est sacrifié le neuvième jour.

Nous trouvons des grandes quantités d'étain dans le contenu intestinal. Dans les autres organes, les quantités trouvées, indiquées au tableau n° 6, ont été plus importantes qu'avec la poudre d'étain.

TABLEAU N° 6

Oxyde stanneux anhydre
Concentration de l'étain dans quelques organes
du lapin

Organes :	foie	reins	rate	cerveau	sang	urine de la vessie	bile de la vésic.
Sn trouvé en µg/g-ml de tissus frais	68,6	62,4	8,1	néant	5,8	23,2	3,8

C. — OXYDE STANNEUX HYDRATÉ

$2\text{OSn}, \text{OH}_2$

P.M. 287.40

Sn : 82,62 %

a) Test *Rhabditis* :

Concentration 1/1000 : temps de survie supérieur à quarante-huit heures.

Concentration 1/100 : temps de survie supérieur à quarante-huit heures.

b) Essais *in vivo* sur la souris :

1° Nématodes : dix souris reçoivent 100 mg/kg par jour pendant cinq jours. A l'autopsie : deux souris sont déparasitées ; taux de déparasitation : 20 %.

2° Cestodes : dix souris reçoivent 100 mg/kg par jour pendant cinq jours. A l'autopsie, les dix souris sont déparasitées. Le taux de déparasitation est alors de 100 %.

c) Essais *in vivo* sur le rat :

1° Nématodes : cinq rats reçoivent 150 mg/kg par jour pendant cinq jours. Un rat est déparasité.

2° Cestodes : cinq rats reçoivent 150 mg/kg par jour pendant cinq jours. Les cinq rats sont déparasités.

d) Absorption intestinale de l'oxyde stanneux hydraté chez le rat :

A la fin du traitement le contenu stomacal et le contenu intestinal étaient très riche en étain ; dans les autres organes, les quantités d'étain retrouvées étaient légèrement supérieures à celles trouvées avec l'oxyde stanneux.

TABLEAU N° 7

Oxyde stanneux hydraté
Concentration de l'étain dans quelques organes du rat
(moyenne sur trois rats)

Organes :	foie	reins	rate	cerveau	sang
Sn trouvé en µg/g-ml de tissus frais	26,2	38,4	traces	—	néant

Nous n'avons pas effectué d'analyse chez le lapin avec ce composé.

D. — STANNOXYL

Mélange Sn (0,106 g) + OSn (0,018 g)

a) Test *Rhabditis* :

Concentration 1/1000 : temps de survie supérieur à quarante-huit heures.

Concentration 1/100 : temps de survie supérieur à quarante-huit heures.

b) Essais *in vivo* sur la souris :

1^o Nématodes : dix souris reçoivent 100 mg/kg par jour pendant cinq jours. A l'autopsie : toutes les souris sont encore parasitées.

2^o Cestodes : dix souris reçoivent les mêmes doses que précédemment : sept souris sont déparasitées. Le taux de déparasitation est de 70 %. Nous avons obtenu des résultats excellents en augmentant les doses avec ce composé [29].

c) Essais *in vivo* sur le rat :

— Cestodes : cinq rats parasités par *Hymenolepis fraterna* reçoivent 150 mg/kg par jour. Quatre rats sont déparasités.

d) Absorption intestinale du Stannoxyl chez le rat :

Chez les cinq rats précédents nous avons trouvé des quantités importantes d'étain dans l'estomac et l'intestin. Dans les autres organes, les quantités d'étain retrouvées sont de l'ordre de celles trouvées pour l'étain en poudre.

TABLEAU N° 8

Stannoxyl

*Concentration de l'étain dans quelques organes du rat
(moyenne sur cinq rats)*

Organes :	foie	reins	rate	cerveau	sang
Sn trouvé en µg/g-ml de tissus frais	16,2	21,8	—	néant	traces

e) Absorption intestinale du Stannoxyl chez le lapin :

Un lapin (2,980 kg) a reçu pendant huit jours, par voie orale, 0,5 g/kg par jour de Stannoxyl.

L'animal, qui s'est très bien comporté, a été sacrifié le neuvième jour.

Nous avons trouvé, comme d'habitude, beaucoup d'étain dans tout le tractus digestif.

Dans les organes, les quantités sont les suivantes :

TABLEAU N° 9

Stannoxyd
Concentration de l'étain dans quelques organes
du lapin

Organes :	foie	reins	rate	cerveau	sang	urine de la vessie	bile de la vésic.
Sn trouvé en µg/g-ml de tissus frais	58,6	—	8	néant	4,6	28,1	traces

**E. — MÉLANGE A PARTIES ÉGALES
D'ÉTAIN MÉTALLIQUE
ET D'OXYDE STANNEUX HYDRATÉ**



a) Test *Rhabditis* :

Concentration 1/1000 : temps de survie supérieur à quarante-huit heures.

Concentration 1/100 : temps de survie supérieur à quarante-huit heures.

b) Essais *in vivo* sur le rat :

Cinq rats, parasités par *Hymenolepis fraterna*, reçoivent 150 mg/kg par jour pendant cinq jours. Quatre rats sont déparasités.

c) Absorption intestinale :

Les cinq rats avaient tous des quantités importantes d'étain dans le tractus digestif. Le tableau n° 10 montre les quantités retrouvées dans les autres organes.

TABLEAU N° 10

Mélange étain métallique et oxyde stanneux hydraté
Concentration de l'étain dans quelques organes
du rat (moyenne sur trois rats)

Organes :	foie	reins	rate	cerveau	sang
Sn trouvé en µg/g-ml de tissus frais	22,2	30,6	traces	néant	traces

Remarque. — Un des rats déparasités avait dans le foie quatre kystes contenant chacun un cysticerque de *Cysticercus fasciolaris*. Ce fait était particulièrement intéressant car le foie est l'organe dans lequel nous avons régulièrement trouvé de l'étain. Aussi pouvait-on se demander si l'étain stocké dans les cellules hépatiques était capable de passer à travers la membrane du kyste et d'avoir une action sur ces larves de Cestodes. Malheureusement, au moment où nous avons eu ce cas, les méthodes histochimiques de détection de l'étain n'étaient pas encore au point et nous avons dû nous contenter de faire un dosage global après destruction de la matière organique.

Chez quatre larves, dont la taille était comprise entre 6 et 12 cm, nous n'avons trouvé aucune trace d'étain. Signalons que récemment une même observation a été faite par KHAU VAN KIEN chez un rat en cours de traitement par un composé organique. Cet auteur a examiné les larves de *Cysticer-*

cus fasciolaris à l'aide des méthodes histochimiques qu'il a mises au point, il y a peu de temps, avec THAI-TUONG [145, 146]. Nous ne connaissons pas encore à l'heure actuelle les conclusions de KHAU VAN KIEN.

F. — STANNOXYL SOLUBLE

Ce mélange est composé de chlorure stanneux dissous dans de l'eau distillée, l'hydrolyse habituelle des sels d'étain étant empêchée par le citrate de soude (la solution contient 2 mg d'étain et 20 mg de citrate de soude par ml). Toutefois, le pH est quand même légèrement acide ($\text{pH} = 6,5 - 6,8$).

a) Test *Rhabditis* :

Une parcelle de coproculture immergée dans la solution mère (2 mg Sn/ml), soit une solution à 2/1000, nous a donné des temps de survie très variables. C'est ainsi, par exemple, qu'après quarante-huit heures, 65 à 75 % des *Rhabditis* sont toujours en vie ; d'autres fois, au contraire, après quatre à cinq heures, aucun *Rhabditis* ne donne signe de vie.

Nous nous sommes demandé si l'étain qui se trouve dans cette solution sous forme ionisée n'était pas plus ou moins adsorbé de la solution par le milieu de culture introduit en trop forte quantité.

Effectivement, lorsque nous introduisions des parcelles infimes de coproculture, le temps de survie se stabilisait entre six à huit heures. D'autre part, nous avons immergé une quantité beaucoup plus forte de la coproculture dans la solution de Stannoxyl soluble : après quarante-huit heures, 60 % environ des *Rhabditis* étaient toujours vivants. Nous avons alors centrifugé à très grande vitesse ; sur le liquide clair

surmenageant nous avons effectué un dosage de l'étain. La teneur en étain, qui était de 2 mg par ml au début du test, n'était plus que de 0,8 mg par ml. Toutefois, cette question de l'adsorption de l'étain sur les protéines, qui a déjà été signalée par Goss [111], demanderait, à elle seule, une étude approfondie.

b) Essais *in vivo* sur la souris :

1° Nématodes : dix souris reçoivent, par jour et pendant huit jours, 0,5 ml de la solution de Stannoxyl soluble, soit pour une souris de 20 g une dose de 50 mg/kg : trois souris sont déparasitées ; deux souris, mortes le quatrième jour du traitement, avaient plusieurs oxyures vivant dans leur cæcum. Taux de déparasitation : 30 %.

2° Cestodes : on administre les mêmes doses. Neuf souris sont déparasitées. Taux de déparasitation : 90 %. Notons que le dernier jour du traitement, trois souris montraient des signes d'intoxication.

c) Essais *in vivo* sur le rat :

1° Nématodes : cinq rats reçoivent 1 ml par jour de la solution à 2 mg de Sn par ml pendant dix jours ; le onzième jour, à l'autopsie, deux rats sont déparasités.

2° Cestodes : cinq rats reçoivent la même dose, soit une dose journalière de 20 mg/kg pendant dix jours. Les cinq rats sont déparasités.

d) Absorption intestinale chez le rat.

Les résultats sont rapportés dans le tableau N° 11.

TABEAU N° 11

Stannoxyd soluble
Concentration de l'étain dans quelques organes du rat
(moyenne sur trois rats)

Organes :	foie	reins	rate	cerveau	sang
Sn trouvé en µg/g-ml de tissus frais	31,6	41,4	4,1	traces	2,4

Il semble donc que ce composé soit absorbé en quantités non négligeables. Nous n'avons pas fait d'essais sur le lapin, le chlorure stanneux citraté devant faire l'objet d'une étude ultérieure détaillée.

G. — ACIDE MÉTASTANNIQUE

$\text{Sn}_5\text{O}_{15}\text{H}_{10}$ P.M. 843,50 Sn : 70,37 %

a) Test *Rhabditis* :

Concentration 1/1000 : temps de survie supérieur à quarante-huit heures.

Concentration 1/100 : temps de survie supérieur à quarante-huit heures.

b) Essais *in vivo* sur la souris :

1° Nématodes : dix souris, parasitées par *Syphacia obvelata* et *Aspicularis tetraptera*, reçoivent 100 mg/kg par jour pendant cinq jours. A l'autopsie, le sixième jour, toutes les souris sont encore parasitées.

2° Cestodes : dix souris, parasitées par *Hymenolepis fraterna*, reçoivent la même dose que précédemment. Sept souris sont encore parasitées ; taux de déparasitation : 30 %.

c) Essais *in vivo* sur le rat :

Cinq rats, parasités par *Hymenolepis fraterna*, reçoivent 150 mg/kg par jour pendant cinq jours : deux rats sont déparasités.

d) Absorption intestinale chez le rat.

Les résultats sont rapportés dans le tableau N° 12.

TABLEAU N° 12

*Concentration en étain dans quelques organes du rat
(moyenne sur trois rats)*

Organes :	foie	reins	rate	cerveau	sang
Sn trouvé en µg/g-ml de tissus frais	8	11.4	néant	néant	néant

Ce composé, qui est très difficilement attaqué par les divers acides et qui est un polymère complexe, est certainement peu attaqué par les sucs digestifs, ce qui explique sa faible résorption. Nous avons trouvé d'ailleurs des résultats concordants chez le lapin.

e) Absorption intestinale chez le lapin :

Un lapin (2,780 kg) a reçu, par voie orale, 0,5 g par kg et par jour pendant huit jours. L'animal a été sacrifié le neuvième jour. Les quantités d'étain trouvées dans les divers organes sont données dans le tableau n° 13.

TABLEAU N° 13

*Concentration de l'étain dans quelques organes
du lapin*

Organes :	foie	reins	rate	cerveau	sang	urine de la vessie	bile de la vésic.
Sn trouvé en µg/g-ml de tissus frais	20,4	38,6	—	néant	traces	—	traces

ESSAIS CLINIQUES

Trente-trois cas ont été groupés, suivis et classés de la façon suivante :

— Six malades porteurs à la fois de *Tænia saginata* et d'*Ascaris* : groupe I.

— Huit malades porteurs de *Tænia saginata* et d'*Oxyures* : groupe II.

— Quatre malades porteurs de *Tænia saginata* et de *Trichocéphales* : groupe III.

— Douze malades porteurs de *Tænia saginata* : groupe IV.

— Un malade porteur d'*Hymenolepis nana* : groupe V.

— Deux malades atteints de distomatose hépatique à *Fasciola hepatica* : groupe VI.

Groupe I :

Les malades de ce groupe ont reçu 18 comprimés par jour du mélange oxyde stanneux et étain métallique (0,106 g de Sn et 0,018 g. OSn par comprimé) pendant cinq jours (dans aucun cas il n'a été pris de sirop d'éther).

Après quatre mois, aucune rechute pour le *Tænia* n'était signalée, les six malades étaient donc débarrassés définitivement de ce vers ; par contre, les six étaient toujours porteurs d'*Ascaris*. On les a alors traités par les ascaricides classiques.

Groupe II :

Ces malades ont reçu les mêmes doses que précédemment. Après quatre mois, deux malades éliminaient des anneaux, chez les six autres aucune rechute ; par contre, aucun des malades n'était débarrassé des oxyures.

Groupe III :

Même traitement. Après quatre mois, les quatre malades n'avaient pas rechutés pour le *Tænia*, mais les œufs de *Trichocéphales* étaient toujours présents dans les selles.

Groupe IV :

Sur ces douze malades, huit ont suivi un traitement identique aux précédents. Quatre ont pris 18 comprimés par jour du mélange à partie égale d'oxyde stanneux et d'étain métallique (*Tæniase* Walter). Les formules leucocytaires ont été établies pour ces douze malades.

L'éosinophilie moyenne avant le traitement était de 12 %. Dix jours après la fin du traitement, une nouvelle formule était faite. Dix malades présentaient une éosinophilie comprise entre 2 et 5 %. Deux avaient : l'un 9 %, l'autre 7 %. Après trois mois, ces deux malades expulsaient de nouveau des anneaux ; les dix autres étaient guéris.

Groupe V :

Un jeune malade, atteint d'une parasitose à *Hymenolepis nana*, porteur également d'*Ascaris* et de *Trichocéphales*, a été traité avec 15 comprimés par jour du mélange oxyde stanneux et étain métallique pendant six jours. Ce malade, dont la cas a fait l'objet d'une publication détaillée [36], était définitivement guéri pour le *tæniasis*, mais après quatre mois les selles contenaient toujours des œufs d'*Ascaris* et de *Trichocéphales*.

Groupe VI :

La première malade [23] a pris 18 comprimés par jour pendant huit jours, mais cette malade, qui était également atteinte d'une tuberculose pulmonaire grave, a quitté l'hôpital et a été perdue de vue.

La deuxième malade, P... M..., 31 ans, a été suivie de très près.

La malade a reçu 18 comprimés par jour du mélange oxyde stanneux et étain métallique pendant cinq jours, puis 6 comprimés par jour pendant huit jours. A la fin de ce premier traitement l'amélioration clinique était indiscutable. Diminution de l'hépatomégalie, diminution de l'éosinophilie sanguine de 63 à 26 %, amélioration des tests hépatiques qui étaient très fortement perturbés, enfin retour à une température sub-normale. Mais des œufs de *Fasciola hepatica* sont toujours présents dans la bile.

La malade reçoit alors 2 ampoules par jour de Stannoxyll injectable (contenant 4 mg de Sn par ampoule) par voie intramusculaire pendant dix jours.

Un nouvel examen, pratiqué à la fin de cette période, montre encore des œufs de *Fasciola hepatica* dans la bile. Le même jour nous avons fait un

dosage de l'étain dans la bile. Le dosage, exécuté sur 50 ml de bile totale (Bile A + B + C), nous a montré que la quantité d'étain éliminé par la bile était très faible, 1 à 1,5 μg de Sn par ml de bile.

Après cet échec, la malade a alors été traitée par le glucantime. Un dosage de l'antimoine pratiqué dans la bile à la fin du traitement nous a montré que les concentrations d'antimoine dans la bile étaient beaucoup plus importantes (de 15 à 20 μg de Sb par ml de bile). Ce qui montre évidemment la nette supériorité de l'antimoine dans le traitement de la distomatose hépatique. Toutefois il faut remarquer que l'antimoine était administré à des doses beaucoup plus élevées.

CONCLUSION

En conclusion de cette étude expérimentale des composés minéraux de l'étain, plusieurs faits importants doivent être retenus.

1° Tout d'abord il existe une corrélation certaine entre les tests *in vitro* sur *Rhabditis macrocerca* presque constamment négatifs et l'activité à peu près nulle de l'étain *in vivo* sur les Nématodes, et ceci aussi bien chez l'animal que chez l'homme.

Le test *Rhabditis* a été une seule fois faiblement positif pour le chlorure stanneux citaté (temps de survie six à huit heures) ; on a alors effectivement enregistré une très légère activité *in vivo* sur les Nématodes de la souris et du rat. On peut donc considérer que le test de DESCHIENS donne des indications assez bonnes en ce qui concerne une action possible sur les Nématodes. DEBELMAS [69], qui a pratiqué un très grand nombre de tests *Rhabditis*

avec les essences végétales, pense que le test *Rhabditis* donne de très bonnes indications quant à l'action probable des « médicaments » sur les Nématodes *in vivo* si le temps de survie est inférieur à deux heures. On voit que même avec le Stannoxyd soluble nous sommes loin d'avoir obtenu des temps de survie de cet ordre.

Quant à l'action sur les Plathelminthes, le test est naturellement de peu de valeur ; ceci semble d'ailleurs très normal si l'on considère les affinités zoologiques des Rhabditidées. Il est évident que pour une étude sur les Plathelminthes les tests graphiques de CHANCE et MANSOUR [52, 179] pratiqués sur *Fasciola hepatica* et ceux de REBELLO et coll. [215, 216] sur des proglottis de *Tania serrata* et de *Tania saginata* seraient beaucoup plus instructifs.

2° Les composés minéraux de l'étain que nous avons expérimentés ont tous montré une activité incontestable sur les Cestodes intestinaux. Plusieurs remarques doivent être faites à ce sujet.

a) Si on se base sur le taux de déparasitation obtenu chez la souris, auquel nous avons plus confiance parce que portant sur des lots de 10 animaux, les composés les plus actifs sont, par ordre d'activité décroissante : l'oxyde stanneux hydraté (100 %), le chlorure stanneux citaté (90 %), l'oxyde stanneux anhydre (80 %), le stannoxyd (70 %), l'étain métallique en poudre (50 %), l'acide métastannique (30 %).

Toutefois, si l'on considère les doses administrées on voit que le stannoxyd soluble s'est montré nettement plus actif puisqu'à la dose de 50 mg/kg il a donné un taux de déparasitation de 90 % contre un taux de 100 % à l'oxyde stanneux hydraté pour une dose de 100 mg/kg ; mais, par contre, le stannoxyd soluble s'est montré très légèrement toxique pour la souris.

Si on compare les résultats obtenus en clinique avec ceux obtenus chez la souris et le rat, on remarque que pour le *Teniasis* le taux de déparasitation chez l'homme a été de 87 % pour une dose journalière moyenne de 37 mg/kg.

Ce taux peut donc être considéré comme excellent puisque chez la souris et le rat, avec les mêmes composés (stannoxyde et mélange à partie égale oxyde stanneux et étain métallique) le taux de déparasitation a été du même ordre pour des doses de 100 mg/kg chez la souris et 150 mg/kg chez le rat.

b) Des taux de déparasitation obtenus chez la souris et le rat on peut conclure que l'activité des composés minéraux de l'étain n'est pas liée à leur contenu en étain, car s'il en était ainsi l'étain métallique en poudre aurait dû se montrer le plus actif. On peut donc penser que l'activité anthelminthique des divers composés essayés est en rapport avec les propriétés physico-chimiques particulières de chaque composé. Nous reviendrons sur ce point lorsque nous discuterons du mécanisme de l'action anthelminthique de l'étain.

c) Comme nous l'avons fait remarquer au début de ce travail, à activité égale le composé le plus intéressant pour lutter contre les parasites intestinaux sera celui qui est le moins résorbé par l'intestin de l'hôte.

Or, des dosages effectués chez le rat et le lapin il ressort que le composé le moins résorbé est l'acide métastannique, mais ce composé est également le moins actif. Au contraire, l'oxyde stanneux hydraté, qui s'est montré le composé le plus actif, est également celui qui nous a paru le mieux résorbé. Très certainement cette constatation est en rapport avec la plus ou moins grande facilité avec laquelle les composés minéraux sont attaqués par les sucs digestifs. Le résultat de cette attaque étant la production

de l'étain sous une forme à la fois active sur les Cestodes et résorbable par la muqueuse intestinale. Une bonne solution semble être celle du mélange à partie égale d'oxyde stanneux hydraté et d'étain métallique qui, tout en conservant une très bonne activité anthelminthique (taux de déparasitation chez le rat 80 %) est nettement moins absorbé.

3° En ce qui concerne le traitement des helminthiases extra-intestinales, il semble que l'on ne doive pas s'attendre à une très grande activité des composés minéraux absorbés *per os*. Si en effet certains composés minéraux comme l'oxyde stanneux hydraté et l'oxyde stanneux anhydre sont absorbés en quantités assez importantes, la presque totalité est arrêtée par le foie puis éliminée très probablement sous forme de stannoprotéine qui est concentrée par les reins et rejetée dans l'urine. Le taux constamment très bas de la stannémie et celui nettement plus élevé de la stannurie semblent confirmer ce mécanisme.

Chez l'homme, il ne nous a pas été possible de faire une étude étendue, mais les quelques dosages pratiqués ne sont pas plus prometteurs.

Après une prise unique d'oxyde stanneux anhydre de 1,50 g, le chiffre maximum de la stannémie est de $1,8 \mu\text{g}$ Sn par ml de sang total. Dans le traitement classique à 18 comprimés par jour de Stannoxyl pendant cinq jours, la stannémie ne dépasse jamais $2 \mu\text{g}$ Sn par ml ; par contre, dans l'urine, on peut observer des concentrations allant jusqu'à $21 \mu\text{g}$ Sn par ml d'urine. En dehors de la question des concentrations obtenues dans les humeurs, un autre problème se pose, celui de la combinaison de l'étain avec les protéines, car très probablement une fois combiné l'étain perd ses propriétés toxiques pour les Plathelminthes. Ceci est en partie confirmé par les très bons résultats obtenus par DESCHIENS [77], MAUZE et ARNAUD [182] et BELLON [16]

dans le traitement de la bilharziose à *Schistosoma mansoni*. En effet, d'une part la concentration de l'étain dans les veines mésentériques est probablement encore suffisante pour être létale pour les bilharzies et d'autre part la liaison de l'étain résorbé avec les protéines n'est peut-être que partiellement réalisée. Pour la bilharziose à *Schistosoma hæmatobium*, au contraire, les mêmes auteurs ont observé des résultats décevants. Or nous venons de voir que la concentration de l'étain dans l'urine était relativement importante, on peut donc penser que l'étain est éliminé sous une forme combinée dans laquelle il perd ses propriétés anthelminthiques.

Quant à la distomatose hépatique, elle occupe une situation intermédiaire, mais nous manquons d'observations. Seule, une expérimentation sur la distomatose du mouton, comportant d'une part une étude suivie de l'élimination de l'étain par la bile, et d'autre part l'examen des douves à la fin du traitement par les méthodes histo-chimiques de KHAU VAN KIEN et THAI-TUONG [145, 146, 147, 148] permettrait d'émettre une opinion définitive sur l'action de l'étain vis-à-vis des Trématodes.

Quant à la liaison de l'étain avec les protéines, nous pensons pouvoir très prochainement sortir du domaine de l'hypothèse en étudiant le métabolisme du radio-étain $^{113}_{51}\text{Sn}$ par la technique de l'électrophorèse radioactive.

DEUXIÈME PARTIE

ACTIVITÉ ANTHELMINTHIQUE DE QUELQUES COMPOSÉS ORGANIQUES DE L'ÉTAIN

Nous avons déjà vu que, bien que connus depuis assez longtemps, les composés organiques de l'étain avaient peu d'usages pratiques à cause de leur toxicité. Aussi ce n'est qu'en 1941 que GUTHRIE et coll. [114, 115] examinèrent l'action anthelminthique de quelques composés organiques de l'étain.

C'est au cours d'un vaste travail sur l'action anthelminthique de préparation à base d'étain sur l'infection expérimentale de la poule par *Railletina cesticillus* que GUTHRIE et ses collaborateurs essayèrent l'action de quelques composés organiques.

Les composés « proprement » organiques expérimentés par ces auteurs ont été peu nombreux. Ce sont le Tétraphénylstannane, le chlorure d'étain Triphényle, le Tétraéthylstannane et le Tétraisobutylstannane. Ces composés étaient soit inactifs, soit toxiques. De bien meilleurs résultats étaient obtenus avec l'oxalate stanneux et le tartrate stanneux : mais ces composés, que les auteurs considèrent comme organiques, ne peuvent pas être con-

sidérés comme tels car ils ne répondent pas à la définition que nous en avons donnée.

En 1944, GUTHRIE et HARWOOD [116] publièrent les excellents résultats obtenus chez la poule infectée par *Raillietina cesticillus* par le mélange oléate d'étain et chlorhydrate de pelletierine, mais l'oléate d'étain n'est pas non plus un composé vraiment organique.

En 1952, KERR [142, 143] essaya, toujours chez la poule infectée par *Raillietina cesticillus*, l'action d'un composé vraiment organique, le dilaurate d'étain dibutyle que l'auteur nomme le « Butynorate ». Ce composé, dont l'usage s'était répandu depuis peu comme stabilisant des matières plastiques [247], s'est montré un excellent anthelminthique chez les oiseaux, enfin, point important, il existait une marge importante entre la dose effective et la dose toxique.

On voit que les recherches sur l'action anthelminthique des composés organiques ont été peu nombreuses, pourtant l'étude du pouvoir anthelminthique chez les organostanniques s'avère intéressante pour plusieurs raisons.

1° En ce qui concerne le mécanisme d'action de l'étain agissant comme anthelminthique, l'examen de la variation de l'activité anthelminthique en fonction du degré « d'alkylation » de l'étain pourrait peut-être fournir des indications supplémentaires pour interpréter ce mécanisme.

2° Si la propriété anthelminthique de l'étain se conservait d'une manière suffisante dans les composés organiques, certains de ces composés étant, contrairement aux composés minéraux, assez solubles, leur action dans les helminthiases telle que la distomatose hépatique, pourrait devenir aussi intéressante que celle des antimoniaux. Toutefois, il faut noter immédiatement que dans un cas comme dans

l'autre un très gros problème est posé par la toxicité des composés organiques.

Une comparaison entre l'activité des composés minéraux sur les helminthes et celle possible des quatre types principaux des composés organiques ne pouvant être faite d'une manière probante qu'avec des composés organiques dont la toxicité ne serait pas trop éloignée de celle des composés minéraux, c'est-à-dire avec des organostanniques dont les groupes alcoylés attachés à l'étain comporteraient au moins 6 atomes de carbone.

Notre étude portant sur les composés à chaînes courtes a donc été volontairement limitée à quelques essais d'activité anthelminthique chez le rat. Quant à la résorption de l'étain en vue d'une action possible dans les helminthiases extra-intestinales, elle ne vaudrait la peine d'être entreprise que pour des composés dont l'activité et la toxicité seraient nettement démontrées. Aussi n'avons-nous exécuté que quelques dosages chez le lapin.

Les composés suivants ont été essayés :

- Trichlorure d'étain éthylyle (X),
- Dichlorure d'étain diéthyle (X),
- Hydroxyde d'étain triéthyle (X),
- Tétraéthylstannane (X),
- Dilaurate d'étain dibutyle (Y),
- Maléate d'étain dibutyle (Y),
- Dilaurate d'étain dioctyle (X, voir Addendum),
- Dichlorure d'étain dioctyle (X, v. Addendum),
- Tétraoctylstannane (X).

(X) Produits préparés par « L'Organisch Chemisch Instituut T.N.O. » à Utrecht, et offerts gracieusement par le « Tin Research Institute ». Nous remercions bien vivement M. le Professeur Van der KERK et le Docteur LUITJEN pour les nombreux renseignements qu'ils nous ont si obligeamment donnés.

(Y) Préparé par la B. X. Plastics L. T. D. Brantham Works, Manningree, Essex.

A. — TRICHLORURE D'ÉTAIN ÉTHYLE

$C_2H_5SnCl_3$ P.M. 254,1 Sn 46,7 %,

a) Test *Rhabditis* :

Avec une solution aqueuse à 1/1000 (pH 6,8), les vers passent d'abord par une phase d'excitation intense, on peut les voir se tordre dans tous les sens en violentes convulsions, puis les convulsions diminuent, après une heure dix minutes, 90 % des vers sont inertes et peuvent être considérés comme morts.

Une parcelle de coproculture plongée dans une solution aqueuse de trichlorure d'étain éthyle à 1/100 (pH amené à 4,8) montre que le temps de survie des *Rhabditis* est d'environ 28 minutes.

b) Essais *in vivo* sur le rat :

1° Nématodes : cinq rats, parasités par *Nippostrongylus muris*, reçoivent en solution aqueuse (pH 6,2), par voie orale, une dose de 10 mg/kg par jour pendant trois jours. A l'autopsie, le cinquième jour, un rat est déparasité.

2° Cestodes : cinq rats, parasités par *Hymenolepis*, reçoivent la même dose que précédemment. A l'autopsie, deux rats sont déparasités ; chez un troisième des proglottis d'*Hymenolepis* sont trouvés dans le cæcum.

Ce composé est le moins toxique de la série étudiée par STONER, BARNES et DUFF [253], aussi, malgré sa faible activité sur les Cestodes, son assez grande solubilité dans l'eau le désigneraient comme étant un des composés intéressants pour des essais dans la distomatose du mouton et sur la bilharziose expérimentale de la souris. Nous n'avons pas fait de dosage de l'étain chez le lapin, le peu de produit

que nous possédions étant destiné à un essai sur une distomatose hépatique d'un mouton.

B. — DICHLORURE D'ÉTAIN DIÉTHYLE

$(C_2H_5)_2SnCl_2$

P.M. 247,6

Sn : 47,9 %

a) Test *Rhabditis* :

Une solution aqueuse à 1/1000 (pH 3) donne un temps de survie légèrement inférieur à une heure. A la concentration de 1 % (pH 2,5) le temps de survie est de dix minutes. Ce temps est très constant.

b) Essais *in vivo* sur le rat :

1° Nématodes : cinq rats parasités par *Nippostrongylus muris* reçoivent, par voie orale, en solution aqueuse 10 mg. kg par jour pendant trois jours. A partir de la troisième injection, les cinq rats avaient le poil hérissé et étaient légèrement somnolents, mais aucun rat n'était mort avant le jour de l'autopsie ; le cinquième jour, deux rats étaient déparasités.

2° Cestodes : cinq rats reçoivent la même dose pendant trois jours. A l'autopsie, le cinquième jour, quatre rats sont déparasités.

On voit que ce produit possède donc une activité intéressante, car les doses administrées sont faibles ; une augmentation des doses donnerait certainement des taux de déparasitation excellents, mais malheureusement le produit est toxique à des doses plus élevées.

c) Résorption intestinale chez le lapin :

Un lapin (2,400 kg) reçoit une injection intrastomacale en solution aqueuse de 100 mg. kg. L'animal est mort six heures après l'injection, après avoir montré comme symptômes principaux une paralysie

du train postérieur, qui gagna rapidement les pattes antérieures, si bien que l'animal était incapable de se tenir debout et de marcher. Après quatre heures l'animal présentait également une chute de la tête et des crises convulsives et poussait des cris aigus.

Nous avons trouvé des quantités encore importantes d'étain dans le contenu intestinal. Pour les autres organes examinés, les quantités d'étain retrouvées sont reportées dans le tableau n° 14.

TABLEAU N° 14

Dichlorure d'étain diéthyle
Concentration de l'étain dans quelques organes
du lapin

Organes :	foie	reins	cerveau	sang	urine de la vessie	bile de la vésicule
Sn trouvé en µg/g-ml de tissus frais	32,8	10,1	9,8	8,1	—	3,1

On voit, à la lecture de ce tableau, que si on considère la dose administrée les quantités d'étain sont relativement importantes par rapport aux composés minéraux.

Point intéressant, le taux nettement plus élevé de la stannémie et la présence d'étain dans le cerveau, alors qu'avec les composés minéraux, même administrés à forte dose, nous n'avons trouvé que des traces d'étain dans cet organe. Toutefois, il ne faut pas perdre de vue qu'il s'agit ici d'une intoxication aiguë.

C. — **HYDROXYDE D'ÉTAIN TRIÉTHYLE**

$(C_2H_5)_3SnOH$

P.M. 222,7

Sn : 53,3 %

a) Test *Rhabditis* :

Les *Rhabditis* immergés dans une solution aqueuse à 1/1000 (pH 7,3) sont immobilisés d'une manière très constante en dix minutes à 1/10.000 le temps de survie ne dépasse pas trente minutes. A 1/100 les *Rhabditis* sont tués en une à deux minutes. Il n'y a pas de changement lorsqu'on fait varier le pH.

Ce composé est donc le plus actif *in vitro* sur *Rhabditis macrocerca*, mais il est également le plus toxique ; aussi est-il extrêmement difficile d'essayer ce produit *in vivo*, car de très petites doses risquent de ne pas donner une idée exacte de l'activité des composés du type II, R_3SnX .

b) Essais *in vivo* sur le rat :

1^o Nématodes : nous avons administré ce composé en solution aqueuse (pH 7,3) à cinq rats à la dose de 1 mg/kg pendant trois jours. A l'autopsie, le cinquième jour, un rat est déparasité.

On voit que malgré l'activité très élevée de ce composé *in vitro*, *in vivo* le produit n'a qu'une faible activité sur les Nématodes. Toutefois, comme nous l'avons déjà dit, les doses administrées sont trop faibles et ne reflètent certainement pas l'activité anthelminthique de ce composé. Notons que pendant le traitement les rats ont simplement montré un peu de paresse et une certaine somnolence.

2^o Cestodes : cinq rats, parasités par *Hymenolepis fraterna*, ont reçu les mêmes doses pendant le même temps ; le cinquième jour, à l'autopsie, un rat est déparasité.

Le métabolisme de ce composé a été étudié très en détail par STONER, BARNES et DUFF [253] sous la

forme de sulfate, aussi renvoyons-nous le lecteur à la publication de ces auteurs. Actuellement, MAGEE, STONER et BARNES poursuivent leurs études sur ce composé, malheureusement nous ne connaissons pas encore leurs conclusions.

D. — TÉTRAÉTHYLSTANNANE

$(C_2H_5)_4Sn$

P.M. 234,7

Sn : 50,5 %

Ce composé étant pratiquement insoluble dans l'eau, il a été testé en suspension dans un mélange de gomme et de sirop.

a) Test *Rhabditis* :

A la concentration de 1/1000 après douze heures à peu près 30 % des vers s'agitent très lentement ; 70 % sont immobiles ; après seize heures tous les vers sont immobilisés.

A la concentration de 1/100 le temps de survie ne dépasse pas quarante-cinq minutes.

Il faut remarquer que, contrairement aux trois autres types de composés organiques, le tétraéthylstannane est presque insoluble dans l'eau aussi en suspension, il forme de fines gouttelettes à travers lesquelles les *Rhabditis* circulent sans être trop incommodés et ce n'est qu'après des contacts renouvelés que les *Rhabditis* finissent par être intoxiqués, si bien que ce composé qui possède une toxicité élevée n'a finalement qu'une action assez faible sur *Rhabditis macrocerca*.

b) Essais *in vivo* sur le rat :

Ce composé n'a été essayé que sur les Cestodes. Cinq rats, parasités par *Hymenolepis fraterna*, reçoivent par voie orale, pendant trois jours, 5 mg/kg en suspension gommeuse. Les rats se sont bien comportés et n'ont montré comme symptômes qu'un peu

de somnolence le cinquième jour. A l'autopsie, tous les rats étaient encore parasités.

Cette constatation est très importante, car elle paraît montrer que lorsque l'étain a ses quatre valences bloquées par des radicaux organiques, il devient totalement inactif.

M^{lle} D. MEYNIER a eu l'extrême amabilité de nous faire part d'une observation malheureusement unique qui semble confirmer ce point de vue. Un chien, intoxiqué par une forte dose de tétraéthylstannane marqué sur l'étain (temps de survie deux heures), était porteur d'un tœnia et, bien que le contenu intestinal soit très riche en étain, le tœnia n'avait pas fixé d'étain.

Les mêmes observations ont été faites par GUTHRIE et coll. [114] avec d'autres dérivés tétraalcoylés de l'étain. Nous reviendrons d'ailleurs sur ce point particulier. Nous rappelons que le métabolisme du tétraéthylstannane a été étudié d'une manière très complète par M^{lle} D. MEYNIER [185].

E. — DILAURATE D'ÉTAİN DIBUTYLE

$(C_4H_9)_2Sn(C_{12}H_{23}O_2)_2$ P.M. 631,0 Sn : 18,8 %

Ce composé est peu soluble dans l'eau, il a donc été testé en suspension dans le mélange gomme et sirop simple.

a) Test *Rhabditis* :

A la concentration de 1/1000, après vingt-quatre heures, tous les *Rhabditis* sont toujours vivants.

A la concentration de 1/100, après une heure, plus de 80 % des vers sont immobiles, quelques-uns continuent à s'agiter lentement ; après une heure quinze minutes tous les vers sont morts.

b) Essais *in vivo* sur le rat :

Le dilaurate d'étain dibutyle a simplement été essayé sur les Cestodes. Cinq rats parasités par *Hymenolepis fraterna* ont reçu 10 mg/kg pendant trois jours. Les rats n'ont montré aucun signe particulier et se sont très bien comportés. A l'autopsie, le cinquième jour, un rat est déparasité.

Une deuxième expérience a été faite avec une dose triple, soit 30 mg/kg pendant trois jours. Le quatrième jour les cinq rats étaient somnolents. A l'autopsie, quatre rats sont déparasités.

Ce composé a été essayé très en détail par KERR [142] (*). Cet auteur a obtenu des résultats excellents chez la poule infectée par *Raillietina cesticillus*, mais les doses administrées par KERR étaient beaucoup plus élevées ; c'est ainsi que pour des doses uniques de 300 mg/kg KERR obtient un taux de déparasitation de 100 % ; avec 75 mg/kg le taux est encore de 86 % ; avec 50 mg/kg le taux varie de 32 % à 0, au-dessous le médicament est inactif. On ne peut malheureusement pas augmenter les doses chez le rat, car le composé est beaucoup plus toxique pour les mammifères que pour les oiseaux.

D'après KERR [142] le coefficient chimiothérapique serait de l'ordre de 20. Le rapport entre la dose active et la dose létale est donc très favorable chez les oiseaux.

Chez le rat, la dose totale de 30 mg/kg nous a donné un taux de déparasitation de 20 %. Avec une dose totale de 90 mg/kg on obtient un taux de 80 %, mais à cette dose les rats montrent déjà des signes d'intoxication. Or, si on se rapporte aux doses létales pour le rat, indiquées par STONER (voir tableau n° 2) la dose mortelle par voie intrapéritonéale est

(*) Nous remercions vivement le Docteur K.B. KERR pour les nombreux renseignements qu'il nous a si complaisamment donnés.

de 85 mg/kg. Toutefois, par voie orale, ce composé est certainement moins toxique. STONER indique d'ailleurs pour un composé très voisin, le dichlorure d'étain dibutyle, la dose de 100 mg/kg par voie orale. Ceci montre qu'il n'y a pratiquement pas de marge entre la dose curative et la dose toxique et que le C/T qui était excellent chez les oiseaux est devenu mauvais chez les mammifères bien que l'action anthelminthique reste égale à elle-même. Ceci d'ailleurs relève d'un phénomène général et montre qu'une dose létale ne doit jamais être déterminée sur une seule espèce animale.

c) Résorption intestinale :

Bien que le dilaurate d'étain soit peu toxique chez les oiseaux, sa résorption est loin d'être négligeable. KERR a fait quelques dosages (*) avec la méthode volumétrique d'oxydo-réduction de KENZIE et HUGH [141].

Des poules qui avaient été traitées avec du dilaurate d'étain dibutyle mélangé à leur nourriture dans la proportion de 0,10 %, 0,05 % et 0,0375 %, pendant treize jours, étaient autopsiées le quatorzième jour et l'étain dosé dans le foie.

Les résultats sont donnés dans le tableau n° 15.

Des dindons, qui recevaient du dilaurate d'étain dibutyle mélangé à leur nourriture dans la proportion de 0,05 % pendant quatre semaines avaient dans le foie après ce temps des concentrations en étain de 15 mg/kg. KERR a remarqué que chez les mammifères tels que la souris, le rat, les cobayes et les moutons, le dilaurate d'étain dibutyle administré à des doses toxiques provoquait une nécrose centrale du foie.

(*) Communication personnelle du Docteur K.B. KERR.

TABLEAU N° 15

Concentration de l'étain dans le foie des poules

	N° des poules	Etain en mg/kg
GROUPE I :		
Dosage dans la nourriture 0,10 %.....	5.561	11,8
— —	5.685	15,5
— —	5.609	18,7
GROUPE II :		
Dosage dans la nourriture 0,05 %.....	5.654	7,67
— —	5.656	7,62
— —	5.624	5,73
— —	5.686	6,99
GROUPE III :		
Dosage dans la nourriture 0,0375 %.....	5.615	5,94
— —	5.617	8,56
— —	5.622	5,71
— —	5.638	6,96

Nous n'avons pas fait d'étude sur la résorption du dilaurate d'étain dibutyle, mais nous avons eu l'occasion d'examiner avec THAI-TUONG [258] un lapin qui avait reçu 100 mg/kg et par jour de maléate d'étain dibutyle, composé à peu près identique, mais qui est encore moins soluble que le dilaurate d'étain dibutyle. L'animal est mort le cinquième jour sans avoir montré de symptômes très caractéristiques, si ce n'est une certaine prostration les deux derniers jours. Nous avons trouvé chez ce lapin, dans le foie, 24,3 mg Sn par kg de foie et dans les reins 14,6 mg Sn par kg de reins. On ne peut donc pas douter que les composés de ce type, quoique très peu solubles, soient quand même résorbés.

Conclusion.

L'examen de l'activité anthelminthique des quelques composés organiques de l'étain que nous avons essayés met en évidence plusieurs points.

1° *In vitro*. — L'activité des composés organiques de l'étain sur *Rhabditis macrocerca* passe par un maximum pour le dérivé triéthyle et décroît de part et d'autre de ce composé (voir tableau n° 16). Cette activité examinée en fonction du nombre de groupes éthyles liés directement à l'étain est dans l'ordre de celle trouvée par VAN DER KERK et LUIJTEN pour les champignons [269] et par STONER, BARNES et DUFF [253] pour les animaux à sang chaud, c'est-à-dire en rapport direct avec la toxicité de chaque composé pour les mammifères. Remarquons une exception pour l'étain tétraéthyle qui se montre nettement moins actif sur *Rhabditis macrocerca* que le trichlorure d'étain éthyle alors que ce dernier composé est le moins toxique de la série. Toutefois, comme nous l'avons déjà dit, cette différence provient probablement du fait que l'étain tétraéthyle étant presque insoluble dans l'eau a été testé en suspension gommeuse ; suspension dans laquelle les *Rhabditis* ne sont pas continuellement en contact avec le toxique.

TABEAU N° 16

Activité in vitro sur Rhabditis macrocerca de quelques composés organiques de l'étain

Nom des composés	Pourcentage en Sn	Temps de survie Moyenne sur 10 tests	
		Concentration 1 %	Concentration 1 pour 1000
Trichlorure d'étain éthyle...	46.7	28 minutes	1 h. 10 minutes
Dichlorure d'étain éthyle...	47.9	10 minutes	56 minutes
Hydroxyde d'étain triéthyle	53.3	2 minutes	10 minutes
Etain tétraéthyle	50.5	45 minutes	12 heures
Dilaurate d'étain dibutyle...	18.7	1 h. 15 min.	> à 24 heures
Maléate d'étain dibutyle....	34.2	1 heure	> à 24 heures

2° *In vivo*. — D'après les résultats des tests sur *Rhabditis macrocerca* on pouvait s'attendre à une certaine activité des composés organiques de l'étain sur les Nématodes. Les taux de déparasitation obtenus, qui sont de 20 % pour le trichlorure d'étain éthyle, de 40 % pour le dichlorure d'étain diéthyle et de 20 % pour l'hydroxyde d'étain triéthyle, ne reflètent donc pas l'activité de ces composés *in vitro*, mais ceci est tout à fait normal, les doses administrées étant trop faibles. Il en est de même d'ailleurs pour l'action sur les Cestodes, quoique comme d'habitude les composés de l'étain se sont montrés nettement plus actifs sur cette catégorie de vers. En effet, malgré la faiblesse des doses, on enregistre des taux de déparasitation qui sont de 40 % pour le trichlorure d'étain éthyle, de 80 % pour le dichlorure d'étain diéthyle, de 20 % pour l'hydroxyde d'étain triéthyle, mais ici la dose administrée est dix fois plus faible que pour le composé précédent.

Le tétraéthylstannane est inactif. Nous avons déjà vu ce que nous devons penser de ce résultat et nous y reviendrons lorsque nous discuterons d'une manière générale le mécanisme d'action de l'étain agissant comme anthelminthique.

Si on se rapporte à la posologie, le composé le plus actif est le dichlorure d'étain diéthyle. Ce composé, administré au rat à la dose de 10 mg/kg par jour pendant trois jours a donné un taux de déparasitation qui approche d'assez près les meilleurs résultats obtenus avec les composés minéraux (voir les tableaux nos 17, 18, 19) oxyde stanneux anhydre et oxyde stanneux hydraté, qui chez le rat nous avait donné des taux de déparasitation de 100 % mais à des doses quinze fois plus fortes (150 mg/kg) et administré pendant cinq jours au lieu de trois. Mais lorsqu'on regarde la toxicité il y a une disproportion considérable entre la toxicité de l'oxyde stanneux et celle du dichlorure d'étain diéthyle, si

TABLEAU N° 17

Activité anthelminthique des composés minéraux de l'étain sur la souris

Nom des composés	Pourcentage en étain	Dose administrée par jour pendant 5 jours	Nombre de souris traitées : 10			
			Nématodes		Cestodes	
			souris déparasitées	% de déparasitation	souris déparasitées	% de déparasitation
Etain métallique	100	100 mg/kg	0	0	5	50
Oxyde stanneux anhydre	88,1	100 mg/kg	0	0	7	70
Oxyde stanneux hydraté	82,6	100 mg/kg	2	20	10	100
Stannoxyde poudre		100 mg/kg	0	0	7	70
Stannoxyde soluble		50 mg/kg 8 J.	3	30	9	90
Mélange à parties égales oxyde stanneux hydraté et étain métallique		—	—	—	—	—
Acide métastannique	70,3	100 mg/kg	0	0	3	30

TABLEAU N° 18

Activité anthelminthique des composés minéraux de l'étain sur le rat

Nom des composés	Pourcentage en étain	Dose administrée par jour pendant 5 jours	Nombre de rats traités : 5			
			Nématodes		Cestodes	
			rats déparasités	% de déparasitation	rats déparasités	% de déparasitation
Etain métallique	100	150 mg/kg	—	—	3	60
Oxyde stanneux anhydre	88,1	150 mg/kg	0	0	4	80
Oxyde stanneux hydraté	82,6	150 mg/kg	1	20	5	100
Stannoxyl poudre		150 mg/kg	—	—	4	80
Stannoxyl soluble		20 mg/kg 10 J.	2	40	5	100
Mélange à parties égales oxyde stanneux hydraté et étain métallique		150 mg/kg	—	—	4	80
Acide métastannique	70,3	150 mg/kg	—	—	2	40

TABLEAU N° 19

Activités anthelminthiques de quelques composés organiques de l'étain sur le rat

Nom des composés	Pourcentage en étain	Dose administrée par jour pendant 3 j	Nombre de rats traités : 5			
			Nématodes		Cestodes	
			rats déparasités	% de déparasitation	rats déparasités	% de déparasitation
Trichlorure d'étain éthyle	46,7	10 mg/kg	1	20	1	20
Dichlorure d'étain diéthyle	47,9	10 mg/kg	2	40	4	80
Hydroxyde d'étain triéthyle	53,3	1 mg/kg	1	20	1	20
Etain tétraéthyle	50,5	5 mg/kg	—	—	0	0
Dilaurate d'étain dibutyle	18,8	10 mg/kg	—	—	1	20
Dilaurate d'étain dibutyle	18,8	30 mg/kg	—	—	4	80
Maleate d'étain dibutyle	31,2	—	—	—	—	—

bien que les composés de ce type, c'est-à-dire du type III R_2SnX_2 , qui semble être la forme de composés organiques dans laquelle l'étain a son maximum d'activité anthelminthique, ne seraient susceptibles d'avoir une application pratique qu'avec une baisse importante de leur toxicité.

Cette diminution de la toxicité, nous l'avons vu au chapitre I. peut être obtenue par un allongement des chaînes carbonées fixées à l'étain. Or, si on examine l'activité d'un autre composé du type R_2SnX_2 , le dilaurate d'étain dibutyle, dans lequel la longueur des groupes alcoylés R a été augmentée, on voit qu'à dose égale (voir tableau n° 19) avec le dichlorure d'étain diéthyle le dilaurate d'étain dibutyle a une activité quatre fois moindre ; il faut tripler les doses pour retrouver un taux de déparasitation équivalent, mais en triplant la dose le C.T. devient mauvais chez les mammifères, il reste toutefois excellent chez les oiseaux, si bien qu'aujourd'hui le dilaurate d'étain dibutyle est employé couramment aux U. S. A. comme anthelminthique de la volaille. En effet, un très gros avantage de ce dernier composé est d'avoir une activité allant de 86 à 100 % après administration d'une dose unique de 75 mg kg à 100 mg kg (KERR) : or il est bien évident que l'avantage et la commodité de la dose unique en *médecine vétérinaire* n'échappent à personne. Avec les composés minéraux les plus actifs comme l'oxyde stanneux hydraté les doses doivent être de cinq à dix fois plus fortes si on veut user de la dose unique (GUTHRIE et HARWOOD) et malgré des doses élevées l'emploi de la dose unique avec les composés minéraux conduit à des résultats extrêmement inconstants.

Il serait très intéressant de posséder un composé du type III R_2SnX_2 dont la toxicité serait suffisamment basse pour permettre son application comme anthelminthique aux mammifères, c'est-à-dire un

composé dans lequel les groupes alcoylés attachés à l'étain comporteraient plus de quatre atomes de carbone.

Récemment VAN DER KERK et LUITJEN [294] désirant étendre l'usage des dérivés organiques de l'étain comme stabilisants des matières plastiques type P. V. C. destiné à l'industrie alimentaire ont dû rechercher un composé du type R_2SnX_2 non toxique. Ces deux auteurs ont pu montrer que le maléate d'étain di-n-octyle et le dilaurate d'étain di-n-octyle permettaient une action stabilisante vis-à-vis du P. V. C. qui est du même ordre de grandeur que celle des dérivés de l'étain butyle correspondants.

Le dilaurate d'étain-n-octyle semble donc tout désigné pour devenir un excellent anthelminthique vétérinaire, sa toxicité étant très basse (*). Il reste à démontrer que le pouvoir anthelminthique n'a pas diminué dans les mêmes proportions. Nous expérimentons actuellement ce composé et nous pensons pouvoir donner les premiers résultats à bref délai.

3^o *Mécanisme d'action.* — Nous avons dit au début de ce chapitre que nous pensions que l'essai du pouvoir anthelminthique de quelques composés organiques de l'étain nous permettrait peut-être d'apporter un facteur nouveau dans l'interprétation du mécanisme d'action de l'étain anthelminthique. Toutefois les conclusions que nous pouvons apporter sont sévèrement restreintes du fait que d'une part la série étudiée étant la plus toxique, les doses administrées ont été le plus souvent trop faibles pour permettre de dissocier l'activité sur le parasite de l'activité sur l'hôte et que, d'autre part, les lots d'animaux étant réduits à cinq pour des raisons impératives, la valeur des taux de déparasitation est évidemment beaucoup plus faible.

(*) Chez le rat nous avons remarqué que des doses uniques de 300 à 500 mg/kg n'entraînent aucune mortalité après dix jours.

Le mécanisme de l'action anthelminthique de l'étain n'est pas connu. LAVIER [164] rapporte que BLOCH donnait, au XVIII^{me} siècle, l'explication suivante : « C'est l'aspérité des particules métalliques qui irrite le ver et lui fait lâcher prise », d'où la recommandation d'utiliser de préférence de l'étain grossièrement limé plutôt qu'en poudre fine.

Cette hypothèse est évidemment simpliste. On a souvent dit que les anneaux éliminés étaient fortement calorés en gris et certains auteurs ont cru pouvoir en déduire que l'étain agissait en se fixant sur la caticule du tænia et empêchait ce dernier de se nourrir.

Ceci semblerait confirmé par le fait que l'étain, comme nous l'avons démontré, n'agit pas sur les Nématodes qui possèdent un tube digestif. L'étain suit chez ces vers le même métabolisme que chez l'homme ; le peu qui est absorbé ne fait que traverser le tube digestif, et comme la cuticule du ver est imperméable au métal, il n'y a pas d'action toxique possible. Par contre, les Cestodes se nourrissant par osmose peuvent être gênés dans leur nutrition par un dépôt d'étain superficiel. Toutefois, cette hypothèse demande à être confirmée et le problème semble beaucoup plus complexe.

En effet, nous n'avons jamais trouvé des quantités importantes d'étain fixées sur les portions de tænia éliminées par le traitement classique. Après minéralisation et dosage, les quantités d'étain retrouvées variaient considérablement suivant les spécimens, certains même n'avaient absolument pas fixé d'étain. D'autre part, lorsque l'étain est administré sous forme soluble (chlorure stanneux citraté) il agit à des doses beaucoup plus faibles, comme le montrent les résultats obtenus avec le chlorure stanneux citraté chez la souris et le rat. Ce fait a même pu être confirmé sur deux porteurs de *Tænia saginata* qui, après avoir pris par voie orale six ampoules

par jour de chlorure stanneux citraté pendant cinq jours, ont été débarrassés de leur *tænia*, soit par conséquent par une dose totale de 80 mg en Sn au lieu de 10 g dans le traitement classique ; un troisième essai s'est soldé par un échec.

Il est d'ailleurs curieux de constater les différences considérables qui peuvent être observées dans le taux de déparasitation aussi bien chez l'animal que chez l'homme lorsque l'étain est administré à faible dose.

Ceci suggère que peut-être les composés insolubles après attaque par les sucs digestifs donnent de petites quantités d'étain ionisé ; cet étain ionisé aurait alors une très grande affinité pour les protéines du *tænia* et pourrait ainsi bloquer un métabolisme essentiel du ver, le laissant sans défense contre l'attaque des sucs digestifs ; le *tænia* est alors expulsé en partie digéré. Plusieurs faits sont en faveur de cette hypothèse.

1° Un des composés qui a donné les moins bons résultats est l'acide métastannique, composé pratiquement insoluble dans tous les réactifs et qui est certainement peu modifié par les sucs *digestifs*. D'autre part, les résultats obtenus *in vitro* par l'action du suc gastrique humain normal sur quatre composés minéraux de l'étain montrent que c'est l'oxyde stanneux qui s'ionise le plus ; or l'oxyde stanneux est un des composés les plus actifs. Pour cet essai nous avons opéré de la manière suivante : on ajoute à 5 ml de suc gastrique humain normal des quantités équivalentes en étain de ces composés (tableau n° 20) ; on agite cinq minutes, on met à l'étuve à 37° trente minutes, puis on centrifuge, on filtre et on dose l'étain dans la solution limpide obtenue sous forme de Sn^{++} par la méthode au dithiol [240].

TABLEAU N° 20

*Ionisation des composés insolubles de l'étain
sous l'influence du suc gastrique humain*

Composés	% Sn	Quantité ajoutée en mg dans 5 ml de suc gastrique	Pourcentage d'ionisation Sn
Etain métallique	100	100	0,5
Oxyde stanneux	88,11	113,49	10
Acide métastannique.	70,37	141,52	< 0,1
Oxyde stannique	78,76	127,23	< 0,1

2° Les composés organiques du type R_4Sn dans lesquels l'étain a ses quatre valences bloquées par des radicaux organiques, sont inactifs. Ce fait avait déjà été signalé par GUTHRIE [115, 116]. C'est ainsi que le tétraisobutylstannane et le tétraphénylstannane sont absolument inactifs sur les Cestodes. Nous avons trouvé nous-mêmes que de petites doses de tétraéthylstannane étaient également sans action sur les Cestodes, et ceci malgré la haute toxicité de ce composé. Toutefois, la toxicité du tétraéthylstannane empêche l'administration à l'animal de doses élevées ; aussi avons-nous fait un nouvel essai avec un composé peu toxique du même type, le tétraoctylstannane. Ce composé, administré à des doses élevées, allant de 1 à 5 g par kg à 20 souris expérimentalement parasitées par *Hymenolepis fraterna*, a été totalement inactif.

Il semble donc que l'on puisse conclure qu'une ionisation des composés de l'étain soit nécessaire pour qu'une activité sur les Plathelminthes apparaisse. Toutefois, seule une étude approfondie de la pénétration de l'étain à l'intérieur des tissus des helminthes permettrait d'expliquer d'une manière

certaine le mécanisme de l'action anthelminthique de l'étain. Cette étude est devenue possible depuis que KHAU VAN KIEN et THAI-TUONG [145, 146, 147, 148] ont mis au point des méthodes histochimiques très sensibles de détection de ce métal.

CONCLUSION

Nous avons dit dans notre introduction que nous nous efforcerions, dans les quelques lignes de cette dernière partie, de dégager des conclusions pratiques quant à l'emploi de l'étain et de ses composés comme anthelminthiques en médecine humaine et vétérinaire.

Deux points principaux doivent être envisagés :

- action de l'étain sur les Nématodes ;
- action de l'étain sur les Plathelminthes.

I. — Action de l'étain sur les Nématodes

Notre expérimentation dans le cas des Nématodes semble formelle, il y a une corrélation excellente entre le test *Rhabditis* presque toujours négatif et la quasi inactivité de l'étain *in vivo*, aussi bien chez les Nématodes de la souris et du rat que chez les Nématodes de l'homme. Ceci est d'ailleurs en accord avec les résultats des dosages chimiques effectués chez le rat et le lapin. Lorsque l'étain est administré sous forme insoluble, il est résorbé en petites quantités par rapport aux doses élevées administrées et dès lors, comme le fait remarquer Z. M. BACQ [9], « il y a beaucoup de chance pour qu'une substance qui passe mal à travers les membranes cellulaires de l'homme ne passe pas non plus chez le parasite » ; et ceci est d'autant plus vrai qu'une certaine activité sur les Nématodes est apparue toutes les fois où

l'étain a été introduit sous forme soluble, notamment pour les composés organiques : mais avec la solubilité apparaît la toxicité qui rend les composés organiques inutilisables en thérapeutique aux doses actives. En conclusion, il est donc absolument inutile d'employer les composés de l'étain dans les parasitoses à Nématodes.

II. — Action de l'étain sur les Plathelminthes

Alors que l'étain s'est montré inactif sur les Nématodes, ce composé possède une activité indiscutable sur les Plathelminthes et plus particulièrement sur les Cestodes. Ce fait est d'ailleurs courant, il est rare parmi les anthelminthiques actuellement connus d'observer une activité à la fois sur les Cestodes et sur les Nématodes. « On observe même souvent une spécificité étroite de la plupart des produits vis-à-vis d'une seule espèce de ver » (REBELLO, GOMES DA COSTA, TOSCANO RICO [214]).

Deux cas doivent être envisagés : action sur les Plathelminthes extra-intestinaux ; action sur les Plathelminthes intestinaux.

1^o Action sur les Plathelminthes extra-intestinaux.

L'étude expérimentale de la bilharziose et de la distomatose présentant d'assez grosses difficultés, nous n'avons pas pu envisager l'étude systématique des composés de l'étain dans ces parasitoses ; mais les résultats des dosages de l'étain que nous avons effectués chez le rat, le lapin et l'homme, comparés aux résultats cliniques obtenus par DESCHIENS [77], MAUZE, ARNAUD [182] et BELLON [16], permettent certaines conclusions.

Lorsque l'étain est administré *per os* sous forme insoluble, des quantités plus ou moins grandes sont résorbées dans l'intestin, mais l'étain est arrêté et

stocké dans le foie et dans le système réticulo-endothélial (KHAU VAN KIEN et THAI-TUONG), puis éliminé lentement, concentré dans les reins, rejeté dans l'urine et en quantité beaucoup plus faible par la bile. Les taux d'étain assez élevés trouvés dans le foie et les reins et le taux très bas de la stannémie confirment ce mécanisme. Dans ces conditions seule la bilharziose à *Schistosoma mansoni* semble justiciable du traitement *per os* par un composé minéral de l'étain. Le parasite se trouvant localisé avant la barrière hépatique, les concentrations dans les veines mésentériques sont certainement encore léthales pour lui.

L'oxyde stanneux anhydre et l'oxyde stanneux hydraté qui ont permis d'obtenir les plus fortes concentrations dans le foie devraient être choisis de préférence ; enfin l'emploi du chlorure stanneux citraté qui, quoique soluble, suit le même métabolisme que les deux oxydes, du moins aux doses que nous avons utilisées, devrait donner des résultats bien supérieurs.

Quant à la distomatose hépatique et à la bilharziose à *Schistosoma haematobium*, les faibles concentrations obtenues dans la bile et la combinaison de l'étain aux protéines donnant une stannoprotéine probablement inactive, semblent condamner l'usage de l'étain dans ces parasitoses.

Toutefois, une étude plus approfondie de l'élimination de l'étain minéral par la bile serait nécessaire. Enfin, d'ici quelque temps, la chimie organique sera peut-être à même de pouvoir synthétiser des composés organiques solubles et non toxiques, similaires aux composés antimoniés qui ont donné de si bons résultats dans le traitement de la distomatose et de la bilharziose vésicale.

2° Action sur les *Plathelminthes intestinaux*.

C'est certainement dans ces helminthiases que l'étain possède son maximum d'efficacité. Pour le moment, nous manquons d'observations cliniques pour l'action sur les Trématodes (*), mais nous sommes persuadé que l'étain constituerait un très bon médicament contre ce genre de ver. Par contre, notre étude de l'activité des composés minéraux sur *Hymenolepis fraterna* de la souris et du rat et les résultats obtenus sur 30 cas de *Tania saginata* de l'homme montrent l'action indiscutable de l'étain.

Chez l'homme, sur 30 cas traités par les mélanges étain métallique et oxyde stanneux, nous avons obtenu 26 cas de guérisons définitives pour 4 échecs, ce qui par conséquent donne un pourcentage de déparasitation de 87 % ; Ce taux peut être considéré comme excellent. Chez la souris et le rat ; nous avons obtenu des résultats à 100 %, mais avec des doses beaucoup plus fortes, sauf pour le chlorure stanneux citaté. L'étude de cette combinaison devrait donc faire l'objet d'un examen plus approfondi.

Peut-on améliorer les résultats obtenus chez l'homme ? Certainement, et pour cela plusieurs moyens peuvent être envisagés.

L'un des plus simples est l'adjonction au traitement classique d'une cuillerée à soupe journalière de sirop d'éther.

Notre expérimentation chez la souris et le rat a montré que les résultats les meilleurs étaient obtenus avec l'oxyde stanneux anhydre et l'oxyde stanneux hydraté. L'emploi de ces composés à la place des mélanges donnerait certainement des résultats

(*) L'activité de l'oxyde stanneux sur la parasitose à *Fasciolopsis buski* doit être étudiée prochainement aux Indes

supérieurs sans que leur résorption intestinale, légèrement supérieure à celle des mélanges, soit un inconvénient sérieux ; les doses nécessaires pour l'évacuation du *tænia* chez l'homme étant très inférieures à celles administrées durant notre expérimentation à la souris, au rat et au lapin.

Enfin, une troisième solution est celle de l'association d'un composé de l'étain à un autre anthelminthique pour produire une synergie médicamenteuse. Cette solution a d'ailleurs été préconisée par GUTHRIE et HARWOOD [114] qui ont obtenu leurs meilleurs résultats dans le traitement des helminthiases de la poule à *Railletina cesticillus* et à *Hymenolepis carioca* par l'adjonction de petites quantités de chlorhydrate de pelletière aux préparations à base d'étain.

Actuellement, nous avons fait un seul essai dans ce sens. En effet, notre attention a été attirée plus particulièrement sur la Quinacrine à la suite d'une publication récente de MUSTAKALLIO et SAIKKONEN [193] sur la répartition de ce composé à l'intérieur de *Tænia saginata*.

Le chlorhydrate de Quinacrine, dont les propriétés tænifuges sont connues depuis 1940, date à laquelle CULBERTSON [65] étudia son action sur *Hymenolepis fraterna* de la souris, a depuis été utilisé avec succès par plusieurs auteurs (NEGHSURE et FAIGENBAUM [195], WILDIABER [282], HERNANDEZ-MORALES [130], SODEMAN et JUNG [245], BEAVER et SODEMAN [15]). Cette substance paraît agir sur le *tænia* par un mécanisme très différent de celui de l'étain. *Le ver étant éliminé entier et vivant*. MUSTAKALLIO et SAIKKONEN pensent, à la suite de leur étude histochimique, que ce fait est imputable à la grande affinité qu'a la Quinacrine pour les organes de fixation du *tænia*. Cette accumulation de la Quinacrine dans ces organes provoquant une diminution des forces électro-chimiques nécessaires à

l'attache du parasite sur la paroi intestinale [138, 291]. Ces considérations nous ont paru favorables pour obtenir une synergie avec l'étain. Effectivement un premier essai pratiqué sur 10 souris parasitées par *Hymenolepis fraterna* a été très encourageant. Nous avons administré par voie orale à ces souris pendant huit jours, une solution aqueuse d'un mélange de chlorhydrate de Quinacrine (*) (15 mg/kg) et de chlorure stanneux citaté (20 mg/kg calculé en étain, soit un peu moins de la moitié de la dose injectée durant notre première expérimentation). A l'autopsie, le neuvième jour, toutes les souris étaient déparasitées. Les doses de Quinacrine étant beaucoup plus faibles que celles administrées par CULBERTSON [65], il est logique de penser que cette association très intéressante est synergétique et offre des possibilités qui doivent toutefois être confirmées par une expérimentation plus large.

Quant aux composés organiques de l'étain, nos essais ont été beaucoup trop réduits pour que nous puissions émettre une opinion définitive. Pourtant il semble que ce soient les composés du type III R_2SnX_2 qui soient les plus actifs et qui, peut-être, seraient susceptibles d'agir sur les Cestodes par un autre mécanisme qu'une action toxique du même ordre que celle agissant sur les mammifères ; la question de la toxicité pour les composés de ce type peut être résolue par l'allongement des groupes alcoylés fixés à l'étain : reste à savoir si le pouvoir anthelminthique se maintiendra d'une façon satisfaisante dans ces molécules de manière à permettre l'application du système de la dose unique en médecine vétérinaire, l'application de cette méthode présentant un avantage considérable dans le traitement des helminthiases des animaux domestiques.

(*) Quinacrine aimablement fournie par la Société Parisienne d'Expansion Chimique.

L'expérimentation que nous poursuivons actuellement avec le dilaurate d'étain di-n-octyle nous permettra très certainement de dire si les composés organiques de l'étain non toxique peuvent avoir un avenir comme anthelminthique.

ADDENDUM

Notre thèse n'ayant pu être imprimée qu'un an après sa soutenance, nous avons cru bon d'ajouter une brève mise à jour bibliographique concernant les travaux parus durant ce laps de temps.

CHAPITRE PREMIER

Les études concernant la toxicité et le métabolisme des composés de l'étain ont été poursuivies dans plusieurs laboratoires, notamment en Angleterre par l'équipe du Toxicology Research Unit de Carshalton et en France, à Toulouse, par le Professeur CAUJOLLE et ses collaborateurs.

En Angleterre, ALDRIGE [2] et CREMER [64] ont étudié le métabolisme intermédiaire après administration au rat de sulfate d'étain triéthyle. Ce produit inhiberait les processus de phosphorylation oxydative. Les auteurs pensent que l'effondrement du tonus musculaire observé après administration du sulfate d'étain triéthyle et que les effets narcotiques des barbituriques trouveraient une origine commune dans l'inhibition de la phosphorylation oxydative.

MAGEE, STONER et BARNES [177] ont étudié, dans un vaste travail histologique et biochimique, l'action de l'hydroxyde d'étain triéthyle sur le système nerveux central. Ce composé produit un œdème du tissu interstitiel de la substance blanche du cerveau et des cordons spinaux, sans causer de dommages aux neurones. Cette lésion est réversible.

En France, CAUJOLLE, LESBRE et MEYNIER [44, 45, 46, 299] ont continué leurs travaux sur la toxicité des organostanniques. Leurs études ont plus particulièrement porté sur la série R_3SnX ; l'étude comparative des dérivés R_3SnCl , R_3SnH et R_3SnR a été faite sur la souris, le lapin et le chien. Les auteurs ont remarqué que l'agressivité immédiate des alcoylstannanes était considérablement accrue par l'introduction d'un atome d'halogène, au lieu et place d'un atome d'hydrogène ou d'un radical fixé sur l'atome d'étain. D'autre part, comme pour la série R_4Sn , la toxicité est maximum pour le dérivé éthylé. On trouvera réuni l'ensemble de ces travaux dans la thèse de SAQUI-SANNES [232].

Signalons enfin que l'on trouvera dans l'ouvrage de DEROBERT : « Intoxications professionnelles » (*) une étude détaillée des intoxications provoquées en 1954 par le diiodure d'étain diéthyle.

(*) DEROBERT (L.). — Intoxications professionnelles. Flammarion, éditeur, mise à jour 1956, page 555.

CHAPITRE DEUXIÈME

Il y a peu de chose à signaler sur les méthodes de dosage de l'étain applicables à la biologie. Comme nous l'avions déjà dit, les méthodes physiques sont certainement les meilleures dans ce domaine. D. BERTRAND [78] a récemment encore utilisé la méthode spectrographique pour suivre le métabolisme du chlorure stanneux dont la toxicité a été plus particulièrement étudiée par DESCHENS. La méthode spectrographique a permis également à BRUDVOLD [27] de détecter de l'étain dans l'émail de la dentine.

Toutefois, la méthode au dithiol a été récemment très améliorée par OXISHI et SANDELL [199]. L'application à la biologie de cette méthode permettra certainement d'obtenir de meilleurs résultats.

Signalons enfin que ALDRIDGE et CREMER [3] travaillent actuellement sur la mise au point de réactions colorées qui permettront le dosage des composés organiques. Il n'existe en effet à l'heure actuelle aucune réaction colorée pour les composés organiques de l'étain.

CHAPITRE TROISIÈME

I. — COMPOSÉS MINÉRAUX

On sait que parmi les composés minéraux, l'oxyde stanneux s'est montré un des composés les plus actifs. Nous avons donc traité un certain nombre de malades par ce composé pur (BILHARSTAN, ROBERT et CARRIÈRE).

13 porteurs de *Taenia saginata* et 2 porteurs d'*Hymenolepis nana*, ont été traités par l'oxyde stanneux pur anhydre, 0,5 g avant le petit déjeuner, 1 g avant le repas de midi et 1 g avant le repas du soir, pendant quatre jours. Après six mois aucune rechute n'était signalée. Bien que les observations cliniques soient encore peu nombreuses, on peut déjà penser que le traitement du *Teniasis* par les composés minéraux de l'étain sera certainement amélioré par l'utilisation de l'oxyde stanneux anhydre. Enfin, l'oxyde stanneux constituera probablement un excellent médicament de la parasitose humaine à *Hymenolepis nana*, contre laquelle il n'existe actuellement aucun traitement pleinement satisfaisant.

II. — COMPOSÉS ORGANIQUES

Les recherches concernant les propriétés anthelminthiques des composés organiques de l'étain ont été dominées par le très gros travail de KERR et WALDE [144]. Ces auteurs ont essayé, sur la poule

expérimentalement parasitée par *Ascaridia galli* et *Raillietina cesticillus*, plus de 150 composés organiques de l'étain.

Comme nous l'avions déjà fait remarquer, KERR et WALDE pensent que ce sont les dérivés du type R_2SnX_2 qui sont les plus intéressants pour leur pouvoir anthelminthique. Les dérivés R_3SnX sont actifs, mais généralement trop toxiques ; les dérivés $RSnX_3$ et R_4Sn le sont peu ou pas du tout.

EDGAR [93] a expérimenté le dilaurate d'étain dibutyle sur un grand nombre de vers des poules et a pu montrer que l'action de ce composé était constante sur la plupart des Cestodes.

Nous avons nous-même continué nos travaux sur le pouvoir anthelminthique des composés organiques de l'étain. Comme nous l'avions déjà fait remarquer au chapitre III, les composés du type R_2SnX_2 ne pouvaient être utilisés chez les mammifères comme ténifuges qu'avec une baisse importante de leur toxicité.

La toxicité des composés organiques de l'étain s'abaisse avec l'augmentation du nombre d'atomes de carbone fixés à l'étain ; cette diminution de la toxicité devient très importante au-dessus de six atomes de carbone ; pour ces raisons, il nous a paru intéressant de tester le pouvoir anthelminthique de composés du type R_2SnX_2 dont le nombre d'atomes de carbone R serait supérieur à six. Nous avons essayé deux composés de ce type : le dichlorure et le dilaurate d'étain di-n-octyle.

Pour cette expérimentation nous avons utilisé une méthode plus précise que celle utilisée par nous précédemment et qui a été mise au point par R. CAVIER [50] ; une méthode à peu près semblable a été utilisée récemment par INAGAKI et coll. [134] pour mesurer l'action de divers ténifuges.

Méthodes.

Des souris et des rats de six à huit semaines ont été infestés avec environ 80 œufs d'*Hymenolepis fraterna*. Les œufs mûrs mis en suspension dans du sérum physiologique étaient administrés *per os* aux souris sous le volume de 0,25 ml et de 0,5 ml pour les rats. Douze à vingt jours plus tard on recherche les œufs d'*Hymenolepis* dans les selles des animaux. Dans ces conditions, comme l'a montré CAVIER [50] pour la souris, on obtient un taux de parasitation assez constant de 100 %. Nous avons opéré sur des lots de 5 à 10 animaux. Le médicament était administré en suspension dans l'huile d'olive. A chaque lot on adjoignait quatre à cinq animaux servant de témoins qui recevaient le même volume d'huile d'olive pure. Les animaux sont sacrifiés et autopsiés quatre à cinq jours après le traitement. On détermine alors le pourcentage d'animaux complètement déparasités en fonction de la dose administrée. La moyenne du nombre de vers vivants trouvés chez les souris témoins variait de 6 à 15 et de 10 à 16 chez les rats.

Résultats.

Dilaurate d'étain di-n-octyle

$(C_8H_{17})_2 Sn (C_{12}H_{25}O_2)_2$ P.M. 743,74 Sn : 15,83 %

Le dilaurate d'étain di-n-octyle est administré en suspension dans l'huile d'olive sous le volume de 0,5 ml en injection intra-stomacale. Les résultats obtenus chez la souris et le rat sont rapportés dans les tableaux I et II.

TABLEAU N° I

*Action du dilaurate d'étain di-n-octyle sur la souris
expérimentalement parasitée
par Hymenolepis fraterna*

Doses administrées en mg/kg	Nombre de souris	Nombre de souris déparasitées	Pourcentage de déparasitation
100	5	0	0
200	5	0	0
400	8	1	12
500	10	5	50

TABLEAU N° II

*Action du dilaurate d'étain di-n-octyle sur le rat
expérimentalement parasité
par Hymenolepis fraterna*

Doses administrées en mg/kg	Nombre de rats	Nombre de rats déparasités	Pourcentage de déparasitation
100	5	0	0
400	6	0	0
600	10	4	40

Nous n'avons pas fait de doses plus élevées avec ce composé, son activité sur les Cestodes étant très faible.

Dichlorure d'étain di-n-octyle

$(C_8H_{17})_2SnCl_2$ P.M. 416,04 Sn : 28,53 %

Le dichlorure d'étain di-n-octyle a été administré en suspension dans l'huile d'olive sous le volume de 0,5 ml en injection intra-stomacale. Les résultats sont indiqués dans les tableaux III et IV.

TABLEAU N° III
*Action du dichlorure d'étain di-n-octyle sur la souris
 expérimentalement parasitée
 par Hymenolepis fraterna*

Doses administrées en mg/kg	Nombre de souris	Nombre de souris déparasitées	Pourcentage de déparasitation
100	5	0	0
200	6	2	33
400	10	8	80

TABLEAU N° IV
*Action du dichlorure d'étain di-n-octyle sur le rat
 expérimentalement parasité
 par Hymenolepis fraterna*

Doses administrées en mg/kg	Nombre de rats	Nombre de rats déparasités	Pourcentage de déparasitation
200	5	2	40
400	7	5	71
500	10	8	80
250 (2 jours de suite)	10	9	90
150 (3 jours de suite)	10	10	100
100 (3 jours de suite)	10	6	60

CONCLUSION

Il ressort de cette étude que le dilaurate d'étain di-n-octyle a une activité très faible sur les Cestodes ; par contre, le dichlorure d'étain di-n-octyle possède une activité qui n'est pas négligeable. Cette activité s'améliore lorsque ce composé est administré plusieurs jours de suite et non en une dose unique. La même remarque a été faite par KERR et WALDE [144] au sujet de plusieurs composés organiques de l'étain essayés par ces auteurs. Ceci est d'ailleurs un fait général que l'on retrouve également pour les composés minéraux ; très certainement parce que l'étain se fixe lentement sur les protéines du ver en y bloquant le système « *d'anti-diastase* » qui permet à ce dernier de se maintenir dans le tube digestif sans être digéré.

Ce système bloqué, le ver est lentement digéré ; ceci est confirmé par le fait que lorsqu'on autopsie les animaux simplement 24 heures après la fin du traitement on trouve des résultats très différents, ce mécanisme n'ayant pas eu le temps d'entrer en jeu.

Il semble donc que l'on puisse conclure que l'allongement des chaînes carbonées fixées à l'étain entraîne une baisse du pouvoir anthelminthique et que par conséquent l'activité antiparasitaire serait due essentiellement à la toxicité de la molécule ; pourtant, bien que ce facteur intervienne, on peut penser que la structure de la molécule R_2SnX_2 et plus probablement de l'ion divalent R_2Sn^{++} peut avoir une action spécifique dans le blocage des antidiastases. D'autre part, le pourcentage en étain, qui devient de

plus en plus faible avec l'augmentation du poids moléculaire, ne doit pas s'abaisser au-dessous d'une certaine limite. C'est ainsi, par exemple, que KERR et WALDE [144] ont trouvé que le dilaurate d'étain dilauryle était absolument dénué d'activité, même pour des doses de 1 g/kg, alors que le dichlorure d'étain dilauryle donnait encore un coefficient de déparasitation de 67 % pour un dosage de 400 mg/kg. On voit qu'il en est de même pour le dilaurate et le dichlorure d'étain dioctyle. Ceci parce que chez les dilaurates le pourcentage en étain d'une part est beaucoup plus faible et que, d'autre part, la transformation *in vivo* en ion R_2Sn^{++} est probablement moins importante qu'avec les chlorures. Cette hypothèse est également confirmée par le fait que le Tétraoctylétain, composé dans lequel les quatre liaisons sont du type R-Sn, donc plus difficilement hydrolysables que les liaisons Sn-X, est absolument inactif chez la souris expérimentalement parasitée par *Hymenolepis fraterna*, et ceci à des doses allant de 1 g à 5 g par kg.

Du point de vue de la toxicité, nous n'avons pas fait d'étude étendue dans ce domaine, cette question faisant actuellement l'objet d'études importantes dans d'autres laboratoires.

Toutefois, afin de nous rendre compte quelle serait la valeur approximative du coefficient chimiothérapique, nous avons fait quelques essais de toxicité chez la souris. *Ces essais ont d'ailleurs été limités par la quantité de produit que nous possédions.* Ils ont été faits uniquement par voie orale, le traitement étant destiné à se faire seulement par cette voie.

Le dichlorure d'étain di-n-octyle administré *per os* à la souris, en suspension dans l'huile d'olive sous le volume de 0,5 ml, s'est montré peu toxique. Les résultats sont rapportés dans le tableau V.

TABLEAU N° V

*Toxicité du dichlorure d'étain di-n-octyle
pour la souris blanche de 20 g $\pm$ 3 g*

Dose unique administrée en g/kg	Nombre de souris	Pourcentage de mortalité après cinq jours
0,800	5	0
1	5	0
1,50	10	0
2	10	0

La seule anomalie présentée par les animaux aux doses élevées est une diarrhée abondante.

Si on considère que la dose active est comprise entre 400 et 500 mg/kg, on voit que la dose toxique est au moins quatre fois supérieure à la dose thérapeutique, ce qui est satisfaisant pour l'application en médecine vétérinaire ; mais ces faits devront être confirmés sur les animaux domestiques susceptibles de recevoir un traitement par le dichlorure d'étain di-n-octyle, l'absorption intestinale des composés organiques de l'étain pouvant être très variable d'une espèce animale à une autre. Enfin la toxicité différée, particulièrement importante pour les organo-stanniques [298], devrait être l'objet d'une expérimentation précise.

BIBLIOGRAPHIE

A

1. ABBOTT (A.C.). — The disinfectant value of stannous chloride. *Medical News*, 1886, 48, 120.
2. ALDRIDGE (W.N.), CREMER (J.E.). — The biochemistry of organotin Compounds. Diethyltin dichloride and triethyltin sulfate. *Biochemical Journal*, 1955, 61, 406-418.
3. ALDRIDGE (W.N.), CREMER (J.E.). — The photochemical conversion of triethyltin to diethyltin. *Nature*, 1956, 178, 1306.
4. ALSTON (C.). — Powder of tin an anthelmintic medicine. *Med. Essays and observ. Soc. Edinburgh*, 1742, 5, 89.
5. ANONYME. — Stannoxyd : A tin preparation. *J. American Med. Ass.*, 1920, vol. 74 (10), 692.
6. ANONYME. — Tin, Tapeworms, and Tush. *J. American Med. Ass.* 1939, 113, (11), 1034.
7. ARNOLD (M.H.M.), CLARKE (H.S.). — Dérivés du tributylétain comme antifongiques dans les peintures. *Tin and its uses*, 1957, n° 38, 12-17.
8. ARNTZEN (C.E.). — Iowa State coll. *J. Sci.*, 1943, 18, 6,

B

9. BACQ (Z.M.). — Chimiothérapie des Vermínoses. *Pharmacodynamie Biochimique*, Masson, éditeur, 1955, p. 603.
10. BAKER (S.W.). — *J. Chem. Soc.*, 1939, 1150.
11. BAR (J.). — A propos d'un accident dû à l'étain. *Arch. Mal. prof. F.*, 1956, 17, 506-508.
12. BARCHI (L.). — La chemoterapia della rabbia. *Políclínico. Sez. Med.*, 1930, vol. 37, p. 533.
13. BARTAK (F.), TOMECKA (M.). — Stannosis (coniosis due to tin). *Proc. 9 Th. Intern. Congr. Ind. Med.*, London, 1948, 744-754.

14. BAYEN et CHARLARD. — Recherches chimiques sur l'étain. Paris, 1781.
15. BEAVER (P.C.), SODEMAN (W.A.). — *J. Trop. Med. & Hyg.*, 1952, 55, 97.
16. BELLON (J.). — Essai de traitement de la bilharziose intestinale par l'oxyde stanneux. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1955, 48, n° 2, 137.
17. BERTRAND (G.) et CIUREA (V.). — L'étain dans l'organisme des animaux. *C. R. Acad. Sc.*, 1931, 192, 780.
18. BOESEKEN (J.), RUTGERS (J.J.). — Preparations and properties of phenylstannanes. *Rec. Trav. Chim.*, 1923, 42, 1017.
19. BOMBAST Von HOHENHEIM, dit PARACELSE. — Opera chemica et philosophica, de praeparationibus, tractatus V, de stanno : Virtutes in vermibus. B. N. T., 25, 21, tome II.
20. BONHOMME (J.). — La vaginite à trichomonas et son traitement. *Les Feuilles du Praticien*, 1955, n° 196, p. 919.
21. BOROVIK (S.A.), KALININ (S.K.). — Chemical composition of milk from spectral analytical data. *Trav. Lab. Biogeochim. Acad. Sci. U.R.S.S.*, 1944, 7, 114.
22. BOROVIK (S.A.), BOROVIK-ROMANOVA (T.F.). — Content of rare elements in insect from data of spectrum analysis. *Trudy Biogekhim. Lab. Akad. Nauk., S.S.S.R.*, 1949, 9, 149.
23. BOULET (P.), HARANT (H.), MIROUZE (J.), RIOUX (J.A.). — A propos d'une distomatose hépatique à *Fasciola hepatica*. *Soc. des sc. méd. et biol. de Montpellier et du Lang. méd.*, 17 décembre 1954.
24. BOYD (T.C.), DE (N.K.). — Some application of the spectroscope in medical research. *J. Med. Res.*, 1933, 20, 789.
25. BRERA. — Traité des maladies vermineuses. Paris, an XII, 1804, p. 306.
26. BRIENS (A.). — Emploi de l'étain et de ses composés dans le traitement de la grippe. *Thèse Doct. Méd.*, Paris, 1919.
27. BRUDEVOLD (F.), STEADMAN (L.T.). — A study of tin in enamel. *J. Dent. Res. U.S.A.*, 1956, 35, n° 5, 749-752.
28. BRUMPT (E.). — Précis de parasitologie, Masson, éditeur, 1949, p. 828.
29. BUCKTON. — New remarks over the organometallic radicale. *Proceedings of the Royal Society*, 1859, 9, 685.
30. BUSSON (A.). — L'oxyde de Titane dans les affections gastro-intestinales. *Paris Méd.*, 1943, 51, 450.

C

31. CAHOURS (A.). — Recherche sur un nouveau radical organique renfermant de l'étain : le Stannethyle. *C. R. Acad. Sc.*, 1854, 36, 1001.
32. CAHOURS (A.). — *Ann. der. Chem.*, 1860, 114, 244.
33. CAHOURS (A.). — Komplexe Radicale des Zinns. *Ann. der chem. und. Pharm.*, 1860, 122, 59.
34. CASSEL (C.), RUFFIN (J.M.), REEVES (R.J.), STODDARD (L.D.). — Effets tardifs du dioxyde de thorium chez l'homme. *Arch. Int. Med. U.S.A.*, 1951, 88, n° 1, 42-50.
35. CASTEL (P.), HARANT (H.), GRAS (G.). — Etude expérimentale sur la souris de l'élimination d'*Hymenolepis fraterna* par l'étain. *Soc. Pharm. Montpellier*, 1954, 14, n° 3, 255.
36. CASTEL (P.), HARANT (H.), GRAS (G.). — Sur un cas de parasitose à *Hymenolepis nana* traité et guéri par l'étain. *Soc. Pharm. Montpellier*, 1954, 14, n° 3, 253.
37. CAUJOLLE (F.), LESBRE (M.), MEYNIER (D.). — Sur la toxicité du tétraméthylstannane et du tétraéthylstannane. *C.R. Acad. Sc.*, 1954, 239, n° 7, 556.
38. CAUJOLLE (F.), LESBRE (M.), MEYNIER (D.). — Sur la toxicité des tétraalcoylstannanes symétriques. *C. R. Acad. Sc.*, 1954, 239, n° 17, 1091.
39. CAUJOLLE (F.), LESBRE (M.), MEYNIER (D.). — Toxicité immédiate du tétra-n-butylstannane pour la souris. *Soc. Pharm. Toulouse*, 1954, 1, n° 1, 33.
40. CAUJOLLE (F.), LESBRE (M.), MEYNIER (D.), BLAIZOT (A.). — Toxicité comparée du n-propylstannane et de l'isopropylstannane symétrique. *C. R. Acad. Sc.*, 1955, 240, n° 17, 1732.
41. CAUJOLLE (F.), LESBRE (M.), BRU (A.), MEYNIER (D.), BRU (Y.). — Répartition du $^{113}_{50}\text{Sn}$ après administration au chien de tétraéthylétain marqué. *C. R. Acad. Sc.*, 1955, 240, 1829.
42. CAUJOLLE (F.), LESBRE (M.), BRU (A.), MEYNIER (D.), BRU (Y.). — Répartition du $^{113}_{50}\text{Sn}$ après administration au chien de tétraméthylétain marqué. *C. R. Acad. Sc.*, 1955, 241, 1420.
43. CAUJOLLE (F.), DAUTY (R.), MEYNIER (D.), MONNIER (J.). — Modification de la formule leucocytaire chez la souris traitée par différents tétraalcoylstannanes. *C. R. Soc. Biol.*, 1956, 150, 431.

44. CAUJOLLE (F.), LESBRE (M.), MEYNIER (D.), DE SAQUÏ-SANNES (G.). — Toxicité des monochlorostannanes aliphatiques. *Lyon pharmaceutique*, 1956, n° 7, 19-22.
45. CAUJOLLE (F.), LESBRE (M.), MEYNIER (D.), DE SAQUÏ-SANNES (G.). — Toxicité du monohydrotriéthylétain et du monohydrotripropylétain à l'égard de la souris blanche et du lapin. *C. R. Acad. Sc.*, 1956, 243, 987.
46. CAUJOLLE (F.), LESBRE (M.), MEYNIER (D.). — Influence de la ramification des chaînes aliphatiques sur la toxicité des stannanes. *Ann. pharm. fr.*, 1956, 14, n° 2, 88-97.
47. CAVIER (R.). — Acquisitions récentes concernant les anthelminthiques et leur étude pharmacodynamique. *Actualités pharmacologiques*, 1952, 5^{me} série, 1-40.
48. CAVIER (R.). — Les anthelminthiques : I. Médicaments destinés à lutter contre les Nématodes intestinaux. *Produits pharmaceutiques*, 1953, 8, n° 5, 240-248.
49. CAVIER (R.). — Les anthelminthiques : II. Médicaments destinés à lutter contre les Plathelminthes. *Produits pharmaceutiques*, 1953, 8, n° 8, 407-413.
50. CAVIER (R.). — Sur une nouvelle technique pharmacologique d'essai des ténifuges. *Ann. Pharm. fr.*, 1956, 14, n° 8, 545-552.
51. CHAMBERS et SCHERERS. — *J. Am. Chem. Soc.*, 1926, 48, 1055.
52. CHANCE (M.R.A.), MANSOUR (T.E.). — A contribution to the pharmacology of movement in the « Liver Fluke ». *Brit. J. Pharmacol.*, 1953, 8, n° 2, 134-138.
53. CHEFTEL (H.), CUSTOT (F.), NOWAK (M.). — Dosage de petites quantités d'étain par le dithiol dans les matières alimentaires. *Bull. Soc. Chim.*, 1949, 16, 441-446.
54. CHOLAK (J.), STORY (R.). — *Ind. Engng. Chem.*, 1938, 10, 619.
55. CHOME (E.), FROUIN (A.). — Traitement des abcès et des lymphangites du sein chez les nourrices par l'ingestion d'étain métallique et d'oxyde d'étain. *Paris médical*, 1919, p. 24.
56. CIELSZKY (V.), LINDNER (K.). — Direct polarographic determination of tin impurities in foods. *Magyar. Kem. Folyóirat*, 1951, 57, 102.
57. CLARK (R.E.D.). — The detection and colorimetric determination of tin by means of substituted 1-2 dimercaptobenzenes. A specific reagent for tin. *Analyst.*, 1936, 61, 242-245.
58. CLARK (R.E.D.). — The colorimetric determination of tin by means of toluene-3-4 dithiol. *Analyst.*, 1937, 62, 661-663.
59. COCHRAN (K.W.), DOULL (J.), MAZUR (M.), DUBOIS (K. B.). — Toxicité aiguë du Zirconium, columbium, strontium, lanthane, césium, tantale... *Arch. Indus. Hyg. occup. med. U.S.A.*, 1950, 1, n° 6, 637-650.

60. COLLIER (W.A.). — Zur experimentellen therapie der tumores I die Worksehnkeiteorniger metallorganischen blei und Zinnverdeindungen. *Z. Hyg.*, 1929, 110, 169.
61. COMBIE (Mc. H.), SAUNDERS (B.C.). — Toxic organolead compounds. *Nature*, 1947, 159, 491.
62. COMPTON (A.). — The treatment of the staphylococcal infections by stannoxyl. *Lancet*, Lond., 1918, 194, 99.
63. CORKE (A.T.K.). — Black Currant leaf spot. Laboratory tests of fungicides for the prevention of *Sporing Pseudopeziza ribis* on over wintered leaves. *J. of horticultural sc.*, 1955, 30, 197-200.
64. CREMER (J.E.). — The in vitro metabolism of tissue slices from rats given triethyltin compounds. *Biochem. J. G.B.*, 1956, 64, n° 4, 51.
65. CULBERTSON (J.T.). — The elimination of the tapeworm *Hymenolepis fraterna* from mice by the Atebrine. *J. Pharmacol. exper. Therap.*, 1940, 70, 309-314.
66. CUTZEIT (G.). — *He'v. Chim. Acta*, 1929, 12, 713 et 829.
67. CUTTER (H.C.), FALLER (W.W.), STOCKLEN (J.B.), WILSON (W.L.). — *J. Ind. Hyg. Toxicol.*, 1949, 31, 139.

D

68. DATTA (N.C.). — Metallic contamination of foodstuffs. The effect on continued administration of tin from tinned brass vessels on growth. The excretion and absorption of tin in the rat. *Indian. J. Med. Research*, 1940, 28, 451-461.
69. DEBELMAS (M^{me} J.). — Contribution à l'étude du pouvoir anthelminthique des essences végétales et de certains de leurs constituants. *Thèse de Pharmacie, doctorat d'Etat*. Paris, 1953.
70. DECHOOSKY. — *La Sem. méd.*, 1903, 14 janvier.
71. DE GIACOMI (R.). — The determination of tin in foodstuffs by means of dithiol. *Analyst.*, 1940, 65, 216-218.
72. DELEKTORSKII (N.I.). — L'étain, remède contre les vers des enfants (en russe). *Terapiia. S. Peterh*, 1, n° 5, 168-171.
73. DEQUIDT (J.). — Contribution à l'étude toxicologique de l'étain et du plomb dans les matières alimentaires. *Thèse Pharmacie* (Université de Lille), 1943.
74. DERIBÈRE (M.). — Les composés du Titane en hygiène. *Ann. Hyg. Publi. Indus. Soc.*, 1941, 18, 133-137.
75. DESCHIEENS (R.). — Sur les propriétés anthelminthiques des dérivés du triphénylméthane. *C. R. Acad. Sc.*, 1943, 217, 513.

76. DESCHIEENS (R.). — L'action anthelminthique des colorants triphénylméthaniques. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1944, 37, 111-125.
77. DESCHIEENS (R.). — Le problème sanitaire des Bilharzioses dans les territoires de l'Union française. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1951, 44, 667-688.
78. DESCHIEENS (R.), BERTRAND (D.), ROMAND (R.). — Toxicité du chlorure stanneux pour le cobaye, la souris et le lapin. *C. R. Acad. Sci.*, 1956, 293, n° 2, 178.
79. DEUSSEN (E.). — Zur qualitativen und quantitativen Bestimmung des Zinns in toxikologischen Fällen. *Arch. Pharm.*, 1926, 264, 360.
80. DHERS (V.). — Etain (Encyclopédie médico-chirurgicale, tome *Intoxications*), p. 16018.
81. DE WAEL (J.). — Polarografie in de Biochemie. *Chem. W. Bl. Nederl.*, 1954, 50, n° 45, 778-780.
82. DICKINSON (D.). — Determination of tin in canned food. *Analyst.*, 1946, 71, 41.
83. DOCHEVSKII (I.I.). — L'étain comme ténifuge (en russe). *Vrch gaz*, 902, 4, 2 novembre.
84. DOLIQUE (R.). — Précis de chimie minérale pharmaceutique. Maloine, éditeur, 1952. Tome II, p. 1122.
85. DOMMES. — Rapporté par DYSON (G.M.). — The compounds and uses of tin. *J. Pharm. and pharmacody.*, 1931, 2, 498.
86. DREA (W.F.). — *J. Nutrition*, 1938, 16, 325.
87. DRUCE (J.G.F.). — Methylstannonic acid ; somme of its salts and derivatives. *Chem. News.*, 1920, 120, 229.
88. DRUCE (J.G.F.). — A new series of organic Sn compounds. The Stannonic acids and some of their derivatives. *Rev. trav. chim.*, 1925, 44, 340.
89. DRYER (C.). — *Chem. News*, 1883, 48, 257.
90. DUNDON (C.D.), HUGHES (J.P.). — Stannic oxide pneumoconiosis. *Am. J. Roentgenol Radium. Therap.*, 1950, 63, 797.
91. DU PONT DE NEMOURS et Co, E.I. et TISDALE (W.H.). — BP., 578, 312, june 1943.

E

92. ECKARDT (B.A.). — *Zeitschr. f. Unters. d. Leben. sm.*, 1909, 18, 93.
93. EDGAR (S.A.). — The removal of chicken tapeworms by di-n-butyltin dilaurate. *Poultry Sci.*, 1956, 35, 64-73.
94. ESSER (A.). — Recherche clinique, anatomique et spectrographique sur le système nerveux central dans l'empoisonnement aigu par les métaux. *Dtsch. Zeitschr. f. ges. gericht. med.*, 1936, 26, 430-514.

F

95. FARBENIND. I.G. — Akt-Ges., B. P. 303, 092, *Chem. Zbl.*, 1929, II, p. 2281.
96. FARBENIND. I.G. — Akt-Ges., Dutch P. 20, 570 : *Chem. Zbl.*, 1930, I, 146.
97. FARNSWORTH (M.), PEKOLA (J.). — Determination of small amounts of tin with dithiol. *Anal. Chem.*, 1954, 26, 735.
98. FEDOROV (P.I.). — Action anthelminthique de l'étain (en russe). *Sibirsk. Vrach. Vedom.*, 1905, 4, 55.
99. FONTÈS (A.). — Action de l'étain sur le bacille tuberculeux. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*, 1927, 20, 299.
100. FOX (V.W.), HENDRICKS (J.G.), RATTI (H.J.). — Degradation and stabilization of polyvinyl chloride. *Ind. Eng. Chem.*, 1949, 41, 1774-1779.
101. FRANKLAND (E.). — Verbindung des Zinns mit den alkoholischen radikalen. *Ann. Chem.*, 1859, III, 46.
102. FROUIN (A.), GRÉGOIRE (R.). — Action de l'étain métallique et de l'oxyde d'étain dans les infections à staphylocoques. *C. R. Acad. Sc.*, 1917, 165, 794.
103. FROUIN (A.), ROUDSKY (D.). — Action bactéricide et antitoxique des sels de lanthane et de thorium sur le vibron cholérique. Action thérapeutique de ces sels dans le choléra expérimental. *C. R. Acad. Sc.*, 1910, 159, 313.
104. FUSAO ISHIWARA. — *Ber. ges. Phys. Exp. Pharm.*, 1929, 49, 615.

G

105. GALAN-GOMEZ (G.). — Contribucion a la farmacodinamia del estano. *Thesis* 1945, Facultad de Ciencias Quimicas, Universidad Nal. A. de Mexico.
106. GASTHAUER (J.M.). — Contribution à l'étude de la toxicologie de l'étain. *Thèse Pharm.*, Nancy, 1910.
107. GAULIN (J.). — Etude critique des méthodes biologiques d'essais des anthelminthiques. *Thèse Pharm.*, Paris, 1956 (Imprimerie Foulon).
108. GÉRARD (P.). — Etude de l'action thérapeutique du formiate de thorium dans les infections intestinales. *Thèse Méd.*, Paris, 1926.
109. GILMAN (H.), AZNTZEN (C.E.). — Studies concerning water-soluble organotin compounds. *J. org. chem.*, 1950, 15, 994-1002.

110. GODARD (M.E.), ALEXANDER (O.R.). — Polarographic determination of tin in food and biological materials. *Ind. Eng. Chem. Anal. Ed.*, 1946, 18, 681-689.
111. GOSS (B.C.). — Inhibition of digestion of Proteins by adsorbed tin. *J. Biol. Chem.*, 1917, 30, 53-60.
112. GROSSET (T.). — *Ann. Soc. Sciences*, Bruxelles, 1933, 33, 16.
113. GUNN (J.W.C.). — Unsucessful treatment of staphylococcal infections with preparations of tin. *Jour. Am. Med. Ass.*, 1920, 75, 1442.
114. GUTHRIE (J.E.), HARWOOD (P.D.). — Use of tin preparations for treatment of chickens experimentally infected with tapeworms. *J. Vet. Res.*, 1941, 2, 108-116.
115. GUTHRIE (J.E.), HARWOOD (P.D.). — Limited test of mixtures of tin oleate with ammonium compounds for the removal of experimental tapeworm infections of chickens. *Proc. Helm. Soc. Wash.*, 1944, II, 45-48.
116. GUTHRIE (J.E.), POWICK (W.C.), BLANDELL (D.). — Critical tests with tetraalkyl tin compounds for the removal of *Raillietina cesticillus*. From experimentally ifected chickens. *North Amer. Vet.*, 1941, 22, 22-24.

H

117. HAGER HANDBUCH *der Pharmazeutischen Praxis*. Berlin, J. Springer, éditeur, 1883, p. 1019.
118. HALL (P.). — *American Chemical Journal*, Bd IV, p. 440.
119. HANDOVSKY (H.). — Uber akute und chronische. Schwermetallvergiftungen. *Arch. exp. Path. Pharm.*, 1926, 114, 39.
120. HANZLIK (P.J.), INTYRE (MM.), PRESNO (E.). — Experimental plumbism : therapeutic efficiency of some agents and comparative toxicity of other metals. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1922, 19, 192.
121. HARADA (T.). — Sur les composés organo-métalliques. IV : Composés alcoyls étain et leurs dérivés. *Scient. papers Tokyo*, 1939, 35, 290.
122. HARANT (H.), CARON (M.). — Vermifuges efficaces en pratique journalière. *Soc. Pharm. Montpellier*, 1950, 2, 27.
123. HARANT (H.), CASTEL (P.), GRAS (G.). — Elimination d'*Hymenolepis fraterna* de la souris et du rat par le dichlorure et le dilaurate d'étain di-n-octyle. *Bull. Soc. Path. exot.*, 1957, 50, n° 3, 427-433.
124. HARDEBERCK (K.), FRATIM (M.), SOCHRING (K.). — *Arch. internal. Pharmacodynamie*, 1951.

125. HARRIS (J.O.). — U.S.P. 2431.038 (1947); *Chem. Abstr.*, 1948, 42, 1606.
126. HARRISSON (J.W.E.), TRABIN (B.), MARTIN (E.W.). — Toxicités aiguës, chroniques et locales du carbonate de Zirconium. *J. Pharm. Exp. Therap.*, U.S.A., 1951, 102, n° 3, 179-189.
127. HARTMANN (E.), HARDTMANN (M.), KUMMEL (P.). — U.S.P. 1.744.633. *Chem. Zbl.*, 1930, II, p. 3352.
128. HARTMANN (E.), KUMMEL (P.), HARDTMANN (M.). — Ger. Pat. 485.646. *Chem. Zbl.*, 1930, I, p. 2033.
129. HEHNER. — *The Analyst.*, déc. 1880, p. 971.
130. HERNANDEZ-MORALES (F.). — *J. Publ. Health a Trop. Med.*, 1949, 23, 78.
131. HOLTJE (R.). — *Zeitschr anorg. allg chemie.*, 1931, 198, 387.
132. HOWELL (C.L.), MUHLER (J.C.). — Effect of topically applied stannous chlorofluoride on the dental caries experience in children. *Science*, 1954, 120, 316.
133. HUDELO (L.). — Traitement de la furunculose. *Soc. méd. des Hôp.*, 1917, 41, 705.

I

134. INAGAKI (I.), HISADA (S.). — Etude de l'évaluation des activités anthelminthiques des ténifuges. I : Nouvelle méthode de dosage « in vivo ». *J. Pharm. Soc. Japon*, 1956, 76, 1261-1265.

J

135. JOLYET (F.), CAHOURS (A.). — Recherches sur l'action physiologique des Stannéthyles et des Stannméthyles. *C. R. Acad. Sc.*, 1869, 68, 1276.

K

136. KANE (W.), MOREY (G.H.). — Fungicidal composition (To commercial solvents corps). *U.S.P.*, 1949, 2460.188.
137. KEHOE (R.A.), CHOLAK (J.), STORY (R.V.). — Spectrochemical study of the normal ranges of concentration of certain traces metal in biological materials. *J. Nutrition*, 1940, 19, 579-592.
138. KELLER (R.L.). — A study of electric phenomena in living tissues by means of luminiscent and non luminescent dyes. *Anat. Record*, 1949, 103, 135.

139. KENT (N.L.), CANCE (R.A.). — The absorption and excretion of minor elements by man. *J. Biochem.*, 1941, 35, 877-883.
140. KENYON (C.), OVENSTON (T.C.J.). — Absorptiometric determination of tin by means of dithiol. *Nature*, 1951, 167, 727.
141. KENZIE (Mc), HUGH (A.). — A volumetric method for the determination of tin in foods. *J. Council Sci. Ind. Research.*, 1945, 18, 181.
142. KERR (K.B.). — Butynorate, an effective and safe substance for the removal of *Raillietina cesticillus* from chickens. *Poultry Sci.*, 1952, 31, 328-336.
143. KERR (K.B.). — Occurrence of *Echinoparyphium recurvatum* in chickens in Iowa. *Proc. Iowa. Acad. Sci.*, 1952, 59, 467-468.
144. KERR (K.B.), WALDE (A.W.). — The anthelmintic activity, of the tetravalent tin compounds. *Exp. Parasitology*, 1956, 5, 560-570.
145. KHAU VAN KIEN (L.), THAI-TUONG. — Détection histochimique de l'étain dans l'organisme. *C. R. Soc. Histochim.*, t. I, Paris, 17 décembre 1955.
146. KHAU VAN KIEN (L.), THAI-TUONG. — Etude de l'élimination de l'étain minéral et organique par la peau et les phanères chez le rat et le lapin au cours des intoxications aiguës et chroniques. *C.R. Soc. Biol.*, 1955, t. 149, 2196-2198.
147. KHAU VAN KIEN (L.), THAI-TUONG. — Observation histochimique sur la fixation et l'élimination des dérivés de l'étain par le foie du rat et du lapin en rapport avec le mode d'administration. *C. R. Soc. Biol.*, 1956, n° 12, 2230.
148. KHAU VAN KIEN (L.), GRANEL (F.) et THAI-TUONG. — L'élimination pulmonaire expérimentale des sels d'étain. *C. R. de l'Ass. des Anatomistes*, 1955, 42, 634-639.
149. KLEIN (J.E.). — Stannoxyl in the treatment of chronic recurring osteomyelitis. *Annals surg.*, 1932, XCVI, 1032.
150. KOCH (A.S.), SMITH (E.R.), SHIMP (N.F.), CONNOR (J.). *Cancer U.S.A.*, 1956, 9, 499.
151. KOCHESHKOV (K.A.). — Méthode de synthèse de composés organostanniques monohalogénés de la série grasse. *J. Chim. Gen. Russe*, 1934, 4, 1358.
152. KOCHESHKOV (K.A.). — Méthode de synthèse des dihalogénures de dialcylétain. *J. Chim. Gen. Russe*, 1935, 5, 211.
153. KOLIER (J.), RIBAUDO (C.). — Détermination de l'étain du fer et du molybdène dans le titane par chromatographie sur papier. *Anal. Chem.*, 1954, 26, 1546-1549.
154. KOLMER (J.A.), BROWN (H.), HARKINS (M.J.). — A note on tin compounds in the chemotherapy of experimental staphylococcus infections. *J. of Pharm. and Exp. Therap.*, 1931, 43, 515-519.

155. KOLMER (J.A.), HARKINS (M.J.). — Stannoxyl on the chemotherapy of experimental staphylococcus. *J. Chemotherapy*, 1931, 8, 6-9.
156. KRAAK (M.). — Insecticide N.V. de Battafsché Petroleum Maatschappij. *Stch*, 1951, 68, 578.
157. KRAUS (C.A.), BULLARD (R.H.). — Alkyltin compounds, some properties of trimethyl tin hydroxide. *J. Am. Chem. Soc.*, 1929, 51, 3605.
158. KRAUSE (E.), BECKER (R.). — Bivalent tin as chromatophore in aromatic stannous compounds and the production of hexaaryldistannous. *Ber.*, 1920, 53, 173.
159. KRAUSE (E.) et VON GROSSE (A.). — Die Chemie der metallorganischen Verbindungen. *Berlin*, 1937, p. 315.
160. KRAUSE (E.), POHLAND (R.). — Dicyclohexyl tin, hexacyclohexyldistannane and other cyclohexyltin compounds. *Ber.*, 1924, 57, 532.
161. KUL'BERG (L.M.), SOIFER (P.A.). — Drop analysis for detection of heavy metals in food products. *Gigiena i Sanit*, 1951, 4, 34-38.

L

162. LAISECA (J.U.). — Forest phytochemistry. Elements of group C et D. *Inst. forestal. invest. y experiencius* (Madrid), 1950, 21, 1-91.
163. LANDOIS-ROSEMAN. — *Lehrb. d. Physiologie d. Menschen*, 19. aufl., 8, 27.
164. LAVIER (G.). — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1947, 40, 455.
165. LAW (N.H.). — An improved method for the quantitative determination of tin in foods. *Analyst.*, 1942, 67, 283-287.
166. LECOQ (R.). — Contribution à l'étude des effets toxiques du tétraéthylétain. *C. R. Acad. Sc.*, 1954, 239, n° 11, 678-680.
167. LE GAC (P.). — Toxicité des sels d'étain vis-à-vis des Plathelminthes. *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1947, 40, 452-457.
168. LEHMANN (K.B.). — *Arch. f. Hyg.*, 1902, 45, 88.
169. LEPINAY (L.). — Un nouveau ténifuge. *Rev. Path. Comp.*, 1933, 33, 545.
170. LESBRE (M.). — Sur les composés organiques de l'étain. *Bull. Soc. Chim.*, 1935, V. 2, 1189-1201.
171. LÉVY (S.). — Ueber die behandlung von furunkeln und hordeolum mit zinn. *Deut. Med. Wochenschr.* LII, p. 1303.
172. LEBISCH. — *Wiener Medizinische Wochenschrift*, 1882, n° 48-52.

173. LÖWIG. — Recherche sur les stannéthyles nouveaux radicaux organiques formés d'étain et d'éthyle. *Ann. Chim. Phys.*, 1850, 37, 343.
174. LOZE (J.). — Contribution à l'étude des stilliréactions de l'étain. *Thèse Pharm.* (Univ. de Paris), 1942.
175. LUNDE (G.), ASCHEHONG (V.), BREIEN (H.). — Experiments in feeding tin containing canned food to rats. *Tids He-metikind*, 1933, 19, 63-66.

M

176. MACK (G.P.). — *Kunststoffe*, 1953, 43, 94.
177. MAGEE (P.N.); STONER (H.B.), BARNES (J.M.). — The experimental production of oedema in the central nervous system of the rat by triethyltin compounds. *J. of path and Bacterio.*, 1957, n° 1, 107-124.
178. MAMONTOVA (A.A.). — Effect of tin on animals. *Chem. Zentr.*, 1941, n° 6, 2108.
179. MANSOUR (T.E.). — A study of the action of antimonial compounds of the liver Fluke, «in vitro». *British J. of Pharmacol. and Chemo.*, 1951, 6, 588-592.
180. MARCET (F.). — De l'action des poisons sur le règne végétal. *Ann. Chim. Phys.*, 1825, 29, 109.
181. MARVEL et GRAY. — *J. Am. Chem. Soc.*, 1925, 47, 2796.
182. MAUZE (J.), ARNAUD (G.). — L'oxyde stanneux dans le traitement de la bilharziose intestinale. *Bull. Soc. Pathol. Exot.*, 1954, 47, 77-79.
183. MENKE (A.). — *Chemical News*, 1878, p. 971.
184. MERCK'S JAHRESBERICHTE. — 1899, p. 143 ; 1903, p. 172.
185. MEYNIER (D.). — Recherches expérimentales sur la toxicité des tétraalcoylstannanes symétriques. *Thèse doct. Sciences*, Toulouse, 1955.
186. MILLS (W.H.), CLARK (R.E.). — Stereochemistry of some new complex thio salt of mercury, cadmium and zinc. *J. Chem. Soc.*, 1936, 175.
187. MIHARU NAGATA. — Minor inorganic elements in plants. *Sci. Repts Osaka Univ.*, 1954, 3, 53-70.
188. MISK (E.). — L'étain dans l'organisme humain. *C. R. Acad. Sc.*, 1923, 176, 138-141.
189. MONTEL (R.). — Memento du praticien colonial. Masson, édit., 1945, p. 41.
190. MUHLER (J.C.), NERBERGALL (W.H.), DAY (H.G.). — Preparation of stannous fluoride compound for the prevention of dental caries in the rat. *J. Am. Dental Ass.*, 1953, 46, 290-295.

191. MUHLER (J.C.), RUDIKE (A.W.), NERBERGALL (W.H.), DAY (H.G.). — Effect of stannous fluoride containing dentifrice in caries reduction in children. *J. Dental Research.*, 1954, 33, 606-612.
192. MUHLER (J.C.), RUDIKE (W.A.), NERBERGALL (W.H.), DAY (H.G.). — *J. Am. Dental Assoc.*, 1955, 50, 163-166.
193. MUSTAKALLIO (K.K.), SAIKKO-NEN (J.I.). — The distribution of Quinacrine in *Tænia saginata*. *Exp. Parasitol.* U.S.A., 1954, 3, n° 2, 167-172.

N

194. NAOICHI-OHTA. — Inorganic constituents of biological materials. *J. Chem. Soc. Japan*, 1953, 74, 55.
195. NEGHSURE (A.), FAIGENBAUM (J.). — *Rev. Med. Chile*, 1947, 75, 54.
196. NETTER (A.). — Les injections d'oxyde d'étain en suspension colloïdale dans les gripes compliquées. *Bull. Acad. Méd.*, 1918, 80, 427.
197. NUNO DOS SANTOS. — Quelques essais sur l'influence exercée par l'étain sur les bacilles de la tuberculose « in vitro ». *C. R. Soc. Biologie*, 1929, 101, 383.

O

198. CESTERLEN (F.). — *Handbuch der Heilmittellehre*. 5^{me} édit., p. 181.
199. ONISHI HIROSHI, SANDELL (E.B.). — Détermination colorimétrique de traces d'étain avec le dithiol. *Analyt. Chim. acta*, 1956, 14, 153-161.
200. ORFILA. — *Traité de Toxicologie*. Ed. Labé, Paris, 1852. t. 2, p. 1.
201. OROSCO (G.). — Pneumoconiosis in Bolivian miners. *Semava Med.*, 1931, vol. 38, 601-621.
202. OWE (W.). — *Zeitschr f. Unters d. Lebensm.*, 1926, 61, 214.

P

203. PANETH (F.), JOACHIMOGLU (G.). — Über die pharmakologischen Eigenschaften des Zinnwasserstoffs und germaniumwasserstoffs. *Ber. Deutsch. Chem. Ges.*, 1924, 57, 1925.
204. PATENKO (F.A.). — Etude expérimentale des effets toxiques et physiologiques des sels d'étain. *Arch. Phys.*, 1886, p. 53.
205. PEDLEY (F.G.). — Chronic poisoning by tin and its salts. *Journ. of Indust. Hyg.*, 1927, 9, 43.

206. PENDERGRASS (E.P.), PRYDE (A.W.). — *J. Ind. Hyg. Toxicol.*, 1948, 30, 119.
207. PÉROL (M.). — Sur un nouveau traitement de la furonculose. *Thèse doctorat Méd.*, Paris, 1917.
208. PFEIFFER (P.). — Alkyl and aryl compounds of tin. *Z. Anorg. Chem.* Vol. 68, p. 102-122.
209. PHOCAS. — Action de l'étain métallique et de ses sels dans le traitement des infections staphylococciques. *Bull. Mém. Soc. Chir.*, 1917, 43, 1458.
210. POHM (M.) et WICHL (M.). — Chromatographie sur papier, emploi pour l'analyse des composés minéraux. *Scientia pharmaceutica*, 1954, 22, n° 4, 31.
211. PROUST. — *Annales de Chimie*, t. LI et LVII.

Q

- 212 QUARTERLY *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 1928, 1, 677.

R

213. RADICE (M.R.). — The Petrovskoie Rasumovkoie meteoric iron, and the presence of molybdenum and tin in the meteorites. *Univ. Nacl. La Plata Notas museo La Plata*, 14, Geol. 1949, 56, 221-229.
214. REBELLO (S.), GOMES DA COSTA (S.F.), TOSCANO RICO (J.). — Action de quelques anthelminthiques sur les Cestodes, l'Ascaris et l'Ankylostome. *C. R. Soc. Biol.*, 1928, 98, 995.
215. REBELLO (S.), GOMES DA COSTA (S.F.), TOSCANO-RICO (J.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1933, 113, 509.
216. REBELLO (S.), GOMES DA COSTA (S.F.), TOSCANO-RICO (J.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1928, 98, 1021.
217. REITLER (R.), MARBERG (J.). — The bacterial effect of tin and its application to the treatment of typhoid fever. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 1942, 36, 305-318.
218. RICHTER (G.A.). — *Ausführliche Arzneimittellehre Handbuch für praktische Aerzte*, 1829, 4, 548-658.
219. RIDDETT (N.J.). — Dithiol reagent for tin, Molybdenum and Tungsten. *Monograph.*, 1953, n° 8. (Publié par Hopkin et Williams L.T.D.).
220. ROMMINGER (K.). — Chromatographie sur papier des cations minéraux. *Die Pharmazie*, 1954, 9, n° 9.

221. ROSENFELD (G.), WALLACE (E.J.). — Studies of the acute and chronic toxicity of germanium. *Arch. Ind. Hyg. Occup. Med. U.S.A.*, 1953, 8, n° 5, 466-479.
222. ROSENHEIM (A.), ARON (H.). — Über einige komplexsalze des vierwertigen Zinns. *Z. Anorg. Chem.*, 1909, 39, 170-174.
223. ROSS (H.C.), CROPPER (J.W.). — An investigation of the chronic irritation caused by fumes and dust produced in the process of manufacturing tin plates. *The Lancet*, 1913, 185, 386-387.
224. RUSKIN (S.L.). — Therapeutic organic compounds of tin, calcium, Bismuth, copper, etc... *U.S.* 2115.751, 1938.
225. RUSOFF (L.L.), GADDUM (L.W.). — The trace element content of the new born rat as determined spectrographically. *J. Nutrition*, 1938, 15, 169-176.

S

226. SALANT (W.). — The pharmacology of heavy metals. *J. Indust. Hyg.*, 1920, 2, 72-78.
227. SALANT (W.), RIEGER (J.B.). — Further observations on the toxicity of tin. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* (New-York), 1914, 11, 178-179.
228. SALANT (W.), SMITH (C.S.). — The toxicity of tin. *J. Pharm. Exp. Ther.*, 1914, 5, 517.
229. SALANT (W.), RIEGER (J.B.), TREUHARDT (E.L.P.). — Absorption and fate of tin in the body. *Jour. Biol. Chem.*, 1914, 17, 265-273.
230. SALANT (W.), RIEGER (J.B.), TREUHARDT (E.L.). — The distribution and elimination of zinc and tin in the body. *J. Biol. Chem.*, 1918, 39, 2.
231. SANTOS RUIZ (A.), DEAN GUELLENZA (M.), LOPEZ DE AZCONA (J.M.). — Biochemical investigation of the oligo-éléments by spectrographic technique. *Congr. Intern. Pathol. comp. 6 th. congr. Madrid*, may 1952, 4, 11, 99-139.
232. SAQUI SANNES (G.). — Recherches expérimentales sur la toxicité de quelques dérivés organostanniques. *Thèse doct. Pharmacie*, Toulouse, 1957.
233. SCHLESINGER (J.). — Zinnbehandlung bei Hordeolosis. *Zeit. f. Augenhs*, LXXIII, p. 175-179.
234. SCHRYVER (S.B.). — Some investigation on the toxicology of tin, with special reference to the metallic contamination of canned foods. *Jour. of Hygiène*, 1909, 9, 253-263.
235. SCHWAIBOLD (J.), BORCHERS (W.), NAGEL (G.). — Eine Methode Zur Bestimmung kleinster Mengen von Zinn und ihre Anwendung bei biochemischen Materialien. *Biochem. Z.*, 1940, 306, 113-122.

236. SCHWARTZER (E.W.), CLARKE (W.F.). — Some observations upon the pharmacology of tin. *J. of Pharm.*, 1927, 31, 224.
237. SCOTT (G.H.), MILLEN (M.H.). — Spectrographic analyses of human spinal fluid. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1936, 35, 287-189.
238. SCOTT (J.K.), NEUMAN (W.F.), BONNER (J.F.), UROCHES-TER (N.Y.). — Répartition et excrétion du sulfate de thorium. *J. Pharmacol. Therap. U.S.A.*, 1952, 106, n° 3, 286-290.
239. SEEMANN. — Lehrbuch der Toxicologie, 1829, Bd 1.
240. SEIFTER (J.), RAMBOUSEK (S.). — Injection intraveineuse de composés solubles de l'étain. *J. Lab. Clin. Méd.*, 1943, 28, n° 11, 1344-1348.
241. SEIFTER (J.), SOLLMANN (T.). — Intravenous injections of soluble bismuth compounds. Their toxicity and their séjour in the blood an organs. *J. Pharm. and Exp. Therap.*, 1942, 74, 134-154.
242. SELLIER (M.S.). — L'emploi de l'étain métallique et des sels d'étain en médecine vétérinaire. *Recueil de médecine vétérinaire*, 1927, vol. 103, p. 146-150.
243. SIAN GWAN ONG. — Inhibiting action of metals on the growth of *Mycobacterium tuberculosis*. Ge, Sn, Pb. *Proc. Netherlands Acad. Sc.*, 1945, 48, 411-419.
244. SIGETO-HAMADA. — An insecticide made from tin. *J. Agr. Chem. Soc. Japan*, 1949, 23, 13-15.
245. SODEMAN (W.A.), JÜNG (R.C.). — Treatment of Tæniasis with Quinacrine hydrochloride. *J. Am. Med. Ass.*, 1952, 148, 285.
246. SOLLMANN (T.), SEIFTER (J.). — Pharmacology of trimethyl bismuth. *J. Pharm.*, 1939, 67, 17-49.
247. SMITH (H.V.). — *Plastics, Lond.*, 1952, 17, 264.
248. SMITH (H.V.). — The use of tin in P.V.C. pipes. *Tin and its uses*, 1953, 29, 7.
249. SPENCER (G.F.), WYCOFF (W.C.). — Benign tin oxide-pneumoconiosis. *Arch. indust. Hyg. occup. Med. U.S.A.*, 1954, 10, n° 4, 295-297.
250. SPIER (J.), CLUFF (L.E.), URRY (W.D.). — Anémie aplas-tique consécutive à l'administration du thorotrast. *J. Lab. Clin. Med. U.S.A.*, 1947, 32, 147-154.
251. STODARD (W.), BERLIN (J.). — U.S.P. 2. 199.249. C.I., 1941, 45, 262.
252. STONE (I.). — Determination of traces of tin in malt beve-rages. *Ind. Eng. Chem. (Anal.)*, 1941, 13, 791.

253. STONER (H.B.), BARNES (J.M.), DUFF (J.I.). — Studies on the toxicity of Alkyl tin compounds. *British Journal of pharmacology and chemotherapy*, 1955, 10, 16-25.
254. STRAFORD (N.). — *Mikrochim. Acta*, 1937, 2, 306.
255. SZCZEPANSKI (L.), POMORSKA (Z.). — Determination of tin in canned vegetables and fruits from U.S.A. *Roozniki, Państwowego Zakładu Hig*, 1950, 1, 194-204.

T

256. TAUFFIER (Dr.). — On the antiseptic properties of the hydrochlorate of tin. *The Lancet, Lond.*, 1831, 11, 771.
257. TCHAKIRIAN (A.), LESBRE (M.), LEWINSOHN (M.). — A new process for the preparation of Alkyl and aryl trihalogen derivatives of tin. *Compt. Rend.*, 1936, 202, 138.
258. THAI-TUONG. — Etude histochimique des localisations de l'étain dans l'organisme animal après intoxication expérimentale. *Thèse doctorat Université de Montpellier*, 1956.
259. TOROPOVA (V.F.), SAIKINA (M.K.). — Polarographic investigation of some mixed metal organic compounds. *Sbornik statei obshchei Khim. Akad. Nauk S.S.S.R.*, 1953, 1, 210-215.
260. TOSCANO-RICO (J.). — Action de l'étain et de quelques-uns de ses composés insolubles sur les staphylocoques dorés. *C. R. Soc. Biol.*, 1924, 90, 1098.
261. TOSCANO-RICO (J.). — *C. R. Soc. Biologie*, 1925, 92, 1244.
262. TRUFFERT (L.). — Une nouvelle microméthode pour la recherche systématique des métaux toxiques. *Ann. Méd. Légale*, 1944, 24, 138.

U

263. UNGAR (E.), BODLAENDER (G.). — Über die toxischen Wirkungen des Zinns mit besonderer Berücksichtigung der durch den Gebrauch versinnter Conservenbüchsen der Gesundheit drohenden Gefahren. *Z. Hyg.*, 1887, vol. 2, p. 291-296.

V

264. VALENTINI (P.). — Bactericidal and therapeutic of tin compounds. *Clin. Pediatrica*, 1930, 12, 470-486.
265. VAN DER KERK (G.J.M.), LUIJTEN (J.G.A.). — Investigations on organo tin compounds. I: The preparation of butyltin compounds by a Wurtz reaction. *J. of Appl. Chem.*, 1954, 4, 301-307.

266. VAN DER KERK (G.J.M.), LUIJTEN (J.G.A.). — Investigation on organo tin compounds. II : The preparation of ethyltin compounds from a tin magnesium alloy. *J. Appl. Chem.*, 1954, 4, 307-313.
267. VAN DER KERK (G.J.M.), LUIJTEN (J.G.A.). — The preparation of a number of trialkyl and triaryltin compounds. *J. of appl. Chem.*, 1956, 6, 49.
268. VAN DER KERK (G.J.M.), LUIJTEN (J.G.A.). — A note on the addition of organotin hydrides to olefinic double bonds. *Chemistry and Industry*, 1956, 17, 352.
269. VAN DER KERK (G.J.M.), LUIJTEN (J.G.A.). — Investigations on organo tin compounds. III : The Biocidal properties of organo tin compounds. *J. Appl. Chem.*, 1954, 4, 314-319.
270. VAN DER KERK (G.J.M.), LUIJTEN (J.G.A.). — The preparation and antifungal properties of unsymmetrical tri-n-alkyltin acetates. *J. of appl. Chem.*, 1956, 6, 93.
271. VAN DER KERK (G.J.M.), LUIJTEN (J.G.A.). — Développements récents dans la recherche des composés organiques de l'étain. *Industr. chim. belge*, 1956, 21, n° 6, 567-568.
272. VAN ARSDELL (P.M.). — Toxicity of chemicals in electroplating. *Metal Finishing.*, 1947, 45, n° 8, 55-60 ; n° 9, 79-83 ; n° 10, 75-81.
273. VERAÏN (J.), FANQUIN (J.), HARMAND. — Polarographie et Biologie. *La Sem. des Hôp. de Paris*, 1946, n° 7, 271.
274. VOINAR (A.D.). — The content of trace elements in the liver as determined by spectro-chemical emission analysis. *Ukrain Biokhin Zhin*, 1949, 21, 87-89.

W

275. WAGNER. — Bayerisches Industrieund Gewerbeblatt, 1876, 129.
276. WALDOR (W.O.). — Food poisoning by metallic salts. *Foods.*, 1951, 20, 96-198.
277. WARD (J.W.), SCALES (J.W.). — Rapport préliminaire sur l'usage de l'arséniate de plomb pour l'évacuation du *Tænia Moniezia expansa* chez le mouton. *J. Am. Vert. Med. Ass.*, 1946, 108, 425.
278. WEEKS (E.J.). — Tin dihydride and tin tetrahydride. *Rec. Trav. Chem.*, 1926, 45, 201.
279. WHITE (T.P.). — Über die Wirkungen des Zinns auf den tierischen Organismus. *Arch. f. exp. Path.*, 1881, 13, 53.
280. WHITE (T.P.). — The action of tin on the animal organism. *Pharm. J.*, 1886, 17, 166.

281. WHITLOCK (J.H.), BLISS (C.T.). — Technique biologique de mesure de l'efficacité des vermifuges. *J. of Parasit.*, 1943, 29, 48-58.
282. WILDHABER (M.A.). — *J. Suisse Pharm.*, 1948, 86, 141.
283. WILLIAMS (F.R.), WHITEHEAD (J.). — The absorptiometric determination of small amounts of tin in titanium pigment. *J. Appl. Chem.*, 1952, 2, 213.
284. WORDEN (A.N.). — The dosing of Warble infested cattle with anthelmintics. *Veterinary Record*, 1953, 65, n° 36, 586-587.
285. WRIGHT (C.S.). — The treatment of skin infections with combined tin proteinate and Brewer's yeast. *Med. Rec.*, CXLVII (10), 453.

Y

286. YNGVE (V.). — U.S.P. 2219. 463, 1936.
287. YOSHIO (Y.). — Effect of colloidal solutions of Pb, Sn, Sb on growth of transplantable rat carcinoma. *Sci-I-Kwai Med. J.*, 1931, 50, 118-130.
288. YUNG-BING-DSCHANG. — *Diss. Hamburg*, 1936.

Z

289. ZACHER (F.), KUNIKE (G.). — Investigations on the insecticidal action of oxides and carbonates. *Arch. biol. Reichs Land. Forstw*, 1930, 18, 201-231.
290. ZBINDEN (C.). — Recherches spectrographiques sur des cendres de sang et d'organes humains. *Thèse, Université de Lausanne*, 1930.
291. ZIGER (K.). — Zur Frage der Wirkungsweise des Formaldehyds bei der histologischen Fixation. *Z. Wiss. Mikroskop.*, 1930, 47, 273.
292. ZEMAN (W.), CADERMANN (E.), HARDEBECK (K.). — Beitrag zur Genese von Kreislaufregulationstörungen. Vergiftung mit Zinnperalkylen. *Deut. Arch. für klin. Med.*, 1951, 198, 713-721.

BIBLIOGRAPHIE AJOUTÉE EN FIN D'IMPRESSION

293. LUIJTEN (J.G.A.), PEZARRO (S.). — Dialkyltin compounds with long-chained alkyl groups as heat stabilizers for polyvinyl chloride. *British Plastics*, 1957, n° 268, 183-186.

294. VAN DER KERK (G.J.M.), NOLTES (J. G.), LUIJTEN (J.G.A.).
— The addition of organo-tin hydrides to olefinic double bonds.
J. Appl. Chem., 1957, 7, 356-365.
295. VAN DER KERK (G.J.M.), NOLTES (J.G.), LUIJTEN (J.G.A.).
Preparation of some organo-tin hydrides. *J. Appl. Chem.*,
1957, 7, 366-369.
296. VAN DER KERK (G.J.M.), LUIJTEN (J.G.A.). — The prepara-
tion of some dialkyltin compounds with long-chain alkyl
groups. *J. Appl. Chem.*, 1957, 7, 369-374.
297. LESBRE (M.), BUISSON (R.). — Action des diazoïques ali-
phatiques sur les stannanes. *Bull. Soc. Chim. de France*,
1957, 10, 1204-1206.
298. CAUJOLLE (F.), MEYNIER (D.). — L'indice d'agressivité (DL
50 limite). *Bull. Acad. Méd.*, 1957, 141, n° 17, 362-369.
299. MEYNIER (D.). — Toxicité du diacétate de di-n-octylétain à
l'égard de la souris et du rat. *C. R. Acad. Sc.*, 1957, 245,
n° 25, 2428-2430.
300. FARBWERKE HÖCHST, A. G. — Biologische untersuchungen
mit organozinnverbindungen. (Journée des dérivés organiques
de l'étain, Francfort, 28 novembre 1957).
301. KLIMMER (D.O.). — Pharmakologische untersuchungen mit
organozinnerbindugen. (Journée des dérivés organiques de
l'étain, Francfort, 28 novembre 1957).
-

TABLE DES MATIÈRES

AVANT-PROPOS.	7
INTRODUCTION.	15
GÉNÉRALITÉS SUR LES PROPRIÉTÉS ET USAGES DES COMPOSÉS MINÉRAUX DE L'ÉTAIN.	15
GÉNÉRALITÉS SUR LES PROPRIÉTÉS ET USAGES DES COMPOSÉS ORGANIQUES DE L'ÉTAIN.	19
CHAPITRE PREMIER :	
HISTORIQUE DES ÉTUDES SUR LA TOXICITÉ ET LE MÉTABOLISME DE L'ÉTAIN ET DE SES COMPOSÉS.	27
CONCLUSIONS.	52
CHAPITRE DEUXIÈME :	
CHOIX D'UNE MÉTHODE DE DOSAGE DE L'ÉTAIN APPLI- CABLE A LA BIOLOGIE. GÉNÉRALITÉ.	55
I. — MÉTHODES PHYSIQUES :	
A. — Spectrographie.	56
B. — Polarographie.	56
C. — Radioactivité.	57
II. — MÉTHODES CHIMIQUES :	
A. — Gravimétrie.	59
B. — Volumétrie.	59
C. — Colorimétrie.	60
III. — LA MÉTHODE AU TOLUÈNE DITHIOL.	61
Le réactif.	62
Dosage colorimétrique de l'étain.	63
Application de la méthode à un dosage biochimique.	64
Vérification expérimentale de la méthode	66
CHAPITRE TROISIÈME :	
LES MÉTHODES BIOLOGIQUES D'ESSAI DES ANTHEL- MINTHIQUES.	69
MÉTHODES UTILISÉES.	71

PREMIÈRE PARTIE

ACTIVITÉ ANTHELMINTHIQUE DES COMPOSÉS MINÉRAUX DE L'ÉTAIN.	76
Etain métallique.	79
Oxyde stanneux anhydre.	81
Oxyde stanneux hydraté.	83
Stannoxyl.	84
Mélange à parties égales, oxyde stanneux hydraté et étain métallique.	86
Stannoxyl soluble (Chlorure stanneux + citrate de soude).	88
Acide Métastannique.	90
ESSAIS CLINIQUES.	92
CONCLUSIONS.	95

DEUXIÈME PARTIE

ACTIVITÉ ANTHELMINTHIQUE DES COMPOSÉS ORGANIQUES DE L'ÉTAIN.	100
Trichlorure d'étain éthyle.	103
Dichlorure d'étain diéthyle.	104
Hydroxyde d'étain triéthyle.	106
Tétraéthylstannane.	107
Dilaurate d'étain dibutyle.	108
Maléate d'étain dibutyle.	111
Conclusions.	112
Essai d'interprétation du mécanisme d'action.	118
CONCLUSIONS.	123
ADDENDUM.	131
AU CHAPITRE PREMIER.	131
AU CHAPITRE DEUXIÈME.	133
AU CHAPITRE TROISIÈME.	134
I. — COMPOSÉS MINÉRAUX.	134
II. — COMPOSÉS ORGANIQUES.	134
Activité anthelminthique du dilaurate d'étain di-n-octyle.	136
Activité anthelminthique du dichlorure d'étain di-n-octyle.	137
CONCLUSIONS.	141
BIBLIOGRAPHIE.	143
TABLE DES MATIERES.	163

En ma qualité de Censeur de tour, j'ai lu la thèse
ayant pour titre : « L'Etain. Etude expérimentale
du pouvoir anthelminthique de quelques
composés minéraux et organiques »,
par M. Georges Claude GRAS.

Je pense que la Faculté peut en permettre l'impression.

Montpellier, le 20 juin 1956.

Le Professeur,
P. CASTEL.

Montpellier, le 21 juin 1956.

Vu

Pour le Doyen,
L'Assesseur :
P. CASTEL.

Vu et permis d'imprimer.

Montpellier, le 22 juin 1956.

Le Recteur :
R. DOUCET.

